

**DIE BESTIMMUNG DES HERZZEITVOLUMENS
MIT HILFE DER INDIKATORVERDÜNNUNG
BEI STOSSFÖRMIGER INJEKTION:
VERGLEICH
VERSCHIEDENER BERECHNUNGSVERFAHREN**

Werner Habild

1977

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. F. Sebening

Deutsches Herzzentrum München

DIE BESTIMMUNG DES HERZZEITVOLUMENS
MIT HILFE DER INDIKATORVERDÜNNUNG
BEI STOSSFÖRMIGER INJEKTION:
VERGLEICH VERSCHIEDENER BERECHNUNGSVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Werner H a b i l d
aus
München
1977

DIPLOMATISCHES ARCHIV
MÜNCHEN
1977

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Sebening
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Klinner
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1977



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	
1 Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und ihre Realisierungen	1
B GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	
1.1 Geschichtliche Entwicklung der Indikatorverdünnungsmethode	4
C METHODIK	
2 Herleitung der Stewart-Hamilton-Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens	7
2.1 Farbstoffverdünnung	7
2.2 Kälteverdünnung	8
3 Mischungsmodell zur Beschreibung des Verdünnungsvorgangs (Exponentialkurve)	10
4 Diffusionsmodell zur Beschreibung des Verdünnungsvorgangs (verzerrte Gauss'sche Normalverteilung)	12
4.1 Allgemeine Voraussetzungen	12
4.2 Ableitung des Gesetzes für eindimensionale Diffusion in ruhender Flüssigkeit	12
4.3 Einführung einer bewegten Flüssigkeitssäule	18
4.4 Untersuchung einer Modellkurve	23
4.5 Abschätzung des Korrekturfaktors bei Integration bis Schwellwert	27
4.6 Verhalten der Modellkurven bei unterschiedlicher Symmetrie	28
5 In der Praxis verwendete Computerverfahren zur Berechnung des Herzzeitvolumens	31

	Seite
6 Numerische Darstellung ausgewählter Berechnungsverfahren	35
6.1 Berechnung des HZV über den Mittelwert bei allen Integrations- und Extrapolationsverfahren	35
6.2 <u>Integration</u> über 25 Sekunden	36
6.3 <u>Schwellwertverfahren</u> (10% der Differenz Maximum - Anfangswert oder 5% von Maximum - Endwert)	36
6.4 <u>Dreiecksverfahren</u>	37
6.5 <u>Extrapolation</u> durch Flächenverhältnisfaktor nach Integration bis <u>67 Prozent</u>	37
6.6 <u>Extrapolation</u> durch Ermittlung der Zeitdifferenz zwischen <u>75</u> und <u>55 Prozent</u>	38
6.7 <u>Extrapolation</u> durch Integration vom <u>Wendepunkt</u> bis <u>40 Prozent</u>	39
6.8 Extrapolation durch <u>Differentiation</u>	41
7 Realisierung der Berechnungsverfahren am Computer	42
7.1 Numerische Berechnung des HZV aus dem Mittelwert	42
7.2 Übersicht über das integrierte Programmsystem während der Versuchsphase	43
8 Beschreibung des Glättungsverfahrens und seine theoretische Beurteilung	47
9 Prüfung der Berechnungs- und Glättungsprogramme durch Simulation von Kurven am Computer	49
10 Messung der Temperaturverdünnung mit dem Swan-Ganz-Katheter	53
11 Messung der Farbstoffverdünnung mit dem Fiberoptik-Katheter	54
12 Versuchsaufbau bei der Durchführung der Tierexperimente	56

D	ERGEBNISSE	Seite
13	Vergleich von einzelnen gemessenen Kurven mit Idealkurven und Folgerungen daraus	57
13.1	Vergleich mit Exponentialkurven	57
13.2	Vergleich mit Gauss'schen Modellkurven	59
14	Statistischer Vergleich der bei Tierversuchen berechneten Herzzeitvolumina	65
14.1	Statistische Berechnungen am Computer	65
14.2	Darstellung des zeitlichen Verlaufs des HZV	66
14.3	Graphische und numerische Korrelationen der Berechnungsverfahren und ihre Deutung	66
14.4	Einfluß des Glättungsverfahrens	90

E	DISKUSSION	
15	Diskussion	95
15.1	Methodische Fehler bei der Indikatorverdünnung	95
15.2	Art der Durchführung	100
15.3	Versuchsergebnisse	104

F	ZUSAMMENFASSUNG	
16	Zusammenfassung	109

G	LITERATURVERZEICHNIS	
17	Literaturverzeichnis	112

H	ANHANG	
18	Anhang	119
18.1	Ergänzungen zur Statistik	119
18.2	Systematische Fehler der Berechnungsverfahren	121
18.3	Streuungsfehler bei überlagerten Störungen der Meßkurve	123

1 Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und ihre Realisierungen

Zur Beurteilung des Kreislaufzustandes eines Patienten in der Herzchirurgie oder Cardilogie ist die Kenntnis des Herzzeitvolumens (HZV) wichtig. Für die Bestimmung dieser Größe gibt es jedoch bis heute noch keine voll befriedigende Lösung. Das zeigt auch die Vielzahl der physikalischen Prinzipien, die zur Messung des HZV Anwendung finden.

Eine Reihe von Methoden verdienen nur historisches oder theoretisches Interesse. Bei der Anwendung in der Klinik oder im Tierexperiment haben sie als entscheidende Nachteile entweder eine zu große Ungenauigkeit oder eine zu schwierige Realisierung. Diese Methoden, die von KRAMER et al. (1963) beschrieben wurden, seien hier nur kurz erwähnt:

Blasenlaufzeitmessung,

Messung der Erwärmung des Blutes hinter einer konstanten Wärmequelle,

Druckdifferenzmessung in Längsrichtung des Gefäßes,

Bestimmung der Zeitkonstante des während der Diastole exponentiell abfallenden Aortendruckes.

Bei der Ermittlung des Herzzeitvolumens durch Laufzeit- oder Druckdifferenzmessung geht zusätzlich noch der als konstant vorausgesetzte Gefäßdurchmesser ein.

Die Verwendung von Ultraschall ermöglicht entweder die Bestimmung des Schlagvolumens durch Distanzenmessungen der Begrenzungen des Ventrikels (FEIGENBAUM et al., 1967) oder die Strömungsgeschwindigkeitsbestimmung im Gefäß mit Hilfe der Schalllaufzeitdifferenz (RUSHMER et al., 1962) bzw. des Dopplerprinzipes (SCHEU et al., 1965).

Große Bedeutung für die tierexperimentelle Forschung hat die Bestimmung der Durchflußgeschwindigkeit mittels der elektrischen Induktion (EMF = electromagnetic flowmeter). KOLIN (1936) und WETTERER (1937) erfanden dieses Verfahren unabhängig voneinander. Es ist das genaueste, das uns heute zur Verfügung steht, hat aber den Nachteil einer aufwendigen Implantationstechnik des Ringmagneten um das Gefäß (z.B. Aorta). Hauptstörquelle ist die elektrische Eigentätigkeit des Herzens, deren Einfluß durch eine geeignete Stellung des Ringmagneten zum Herzen ausgeschaltet werden kann (HAGL, 1970).

Das Schlagvolumen des Herzens kann auch mit den Mitteln der Röntgendiagnostik (Angiokardiographie) als Volumendifferenz bestimmt werden, wenn für das Volumen die Ellipsoid-Formel von ROHRER (1916/17) zugrunde gelegt wird. Da der technische Aufwand groß ist, kommt diese Methode nur für besondere Fälle in Betracht.

Das Prinzip der Indikatorverdünnung gründet sich auf die Theorie von FICK (1870). Bei kontinuierlicher Testsubstanzaufnahme (z.B. Sauerstoff) gilt für das Herzzeitvolumen

$$HZV = \frac{\text{Testsubstanzaufnahme/Zeit}}{a-v \text{ Konzentrationsdifferenz}} \cdot$$

Die Genauigkeit steigt bei großen arteriovenösen Differenzen (allgemein mit Abnahme des HZV). Dagegen nimmt die Genauigkeit bei stoßförmiger Injektion (Farbstoff, Plasma, Kälte, H-Ionen, Isotopen u.a.) mit Zunahme des Herzzeitvolumens zu. Insbesondere die stoßförmige Injektion findet in klinischer Diagnostik und experimenteller Forschung breite Anwendung, besonders seit verhältnismäßig einfach zu handhabende Katheter (z.B. Swan-Ganz-Katheter oder Fiberoptik-Katheter) und automatisch anzeigende Geräte zur Verfügung stehen. Zahlreiche Autoren haben sich mit der Problematik des Verhaltens verschiedener Indikatoren unter speziellen Bedingungen befaßt.

Dagegen scheint die Frage des am besten geeigneten Berechnungsverfahrens (zur Auswertung der Verdünnungskurven) etwas in den Hintergrund gerückt.

Ziel dieser Arbeit ist es, aus den nach stoßförmiger Injektion aufgenommenen Verdünnungskurven (Kälte oder Farbstoff) das Herzzeitvolumen optimal zu berechnen. Dazu werden mit Hilfe eines Digitalcomputers in der Literatur beschriebene und zum Teil auch eigene Verfahren miteinander verglichen. Da die meisten Verfahren extrapolieren (d.h. eine ideale Kurvenfortsetzung der realen Kurvenfortsetzung gegenüberstellen), wurde der Versuch unternommen, ein allgemein gültiges Gesetz für den Verdünnungsvorgang abzuleiten, mit dessen Hilfe der Fehler der einzelnen Verfahren zumindestens qualitativ vorausgesagt werden kann.

1.1 Geschichtliche Entwicklung der Indikatorverdünnungs- methode

Die Indikatorverdünnungsmethode geht prinzipiell auf das Prinzip von FICK (1870) zurück.

An Stelle von Sauerstoff wird eine Fremdsubstanz verwendet. Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sind 3 Schritte nötig: erstens die Indikatorinjektion, zweitens die Messung und schließlich die Auswertung der Kurve. So hat die Indikatorverdünnung auch aus 3 Richtungen entscheidende Impulse erhalten: durch Verbesserung der Indikatoren, durch Verfeinerung der Meßtechnik und Verlegung des Meßortes in die Gefäße und schließlich durch die Entwicklung von einfach zu bedienenden Computern, die das Ergebnis nach kürzester Zeit zur Verfügung stellen.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts bestimmte George Stewart die Kreislaufzeit (STEWART, 1894) und das Herzzeitvolumen (STEWART, 1897). Als Indikator verwendete er Anilin und Methylenblau. Das Erscheinen des Indikators stellte er visuell mit einem Ophthalmoskop in den Gefäßen der Retina oder chemisch nach Blutprobenentnahme fest. Injektionsort war die vena portae und Entnahmeort die arteria carotis. Zur HZV-Bestimmung arbeitete er nach dem Prinzip der kontinuierlichen Injektion. Die Arbeiten von Stewart gerieten jedoch für 3 Jahrzehnte in Vergessenheit. Mehr Aufmerksamkeit schenkte man der indirekten Fick'schen Methode mit inhaliertem Acetylen-Gas als Indikator (GROLLMAN, 1929).

Erst William Hamilton nahm die Idee von Stewart wieder auf. Zusammen mit Moore und Kinsman legte er Versuchsvoraussetzungen und Bedingungen für die Indikatorverdünnung neu fest (HAMILTON et al., 1928, 1932). Hamiltons Gruppe simulier- te auch mit Hilfe von Modellen die nach stoßförmiger Injektion

erhaltenen Verdünnungskurven (KINSMAN et al., 1929). Sie benutzten eine Mischkammer, injizierten am Eingang und entnahmen Proben am Ausgang der Kammer mit einem Fraktionssammler. In ähnlichen Modellen bildeten sie einen geschlossenen Kreislauf (mit Rezirkulation) und eine Verzweigung nach. Bei diesen Versuchen wiesen sie einen exponentiellen Abfall der Verdünnungskurven nach und entwickelten ein Verfahren zur Ausschaltung des Einflusses der Rezirkulation durch graphische Extrapolation. Nachdem GREGERSEN und GIBSON (1937) einen neuen Farbstoff (T1824) gefunden hatten, der schnell an Plasmaproteine gebunden wird, und COURNAND und RANGES (1941) die klinische Katheterisierung eingeführt hatten, wurde beim Menschen die Indikatorverdünnung erstmalig angewendet. Die Ergebnisse verglich HAMILTON (et al., 1948) mit der direkten Fick'schen Methode.

Zu den neueren Entwicklungen zählen die Indikatoren Indocyanine (= Cardio-Green^R, FOX et al., 1957) und Coomassie-Blue (TAYLOR und THORP, 1959) sowie Fortschritte auf dem Gebiet der Densitometrie und Oximetrie (WOOD ed., 1962).

Die Fiberoptikmethode hat den Vorzug, daß an der Katheterspitze gemessen werden kann. HUGENHOLTZ (et al., 1965) und später SINGH (et al., 1970) leisteten die grundlegenden Arbeiten dazu. Der Fiberoptikkatheter wurde zuerst für die Oximetrie verwendet, bis sich herausstellte, daß man ihn auch zur Farbstoffkonzentrationsmessung verwenden kann.

Ebenfalls an der Katheterspitze kann man bei der Thermodilution messen. Dieses Prinzip wurde von FEGLER (1954) als erstem angewendet. Er verwendete Kupfer-Konstantan-Thermoelemente, die er im rechten Ventrikel oder in der Aorta plazierte. Weiterentwickelt wurde diese Technik durch HOSIE (1962) und spunghaften Aufschwung nahm sie durch die Verbesserung der Technik (Thermistoren, spezielle Katheter, Elektronik mit exakt

temperaturproportionalem Ausgang, automatische Berechnung des HZV). Kritische Betrachtungen der trotz dieser verbesserten Technik verbliebenen Fehlerquellen finden sich bei SWAN et al. (1972), GANZ et al. (1972), STECKMEIER (1973) und MEISNER et al. (1973, 1974). Die Hauptfehlerquellen sind Temperaturverlust und Temperatúraustausch.

Neuere Arbeiten über die Verdünnung von radioaktiven Isotopen und die entsprechende Meßtechnik liegen vor von UEDA et al. (1969) und BURKE et al. (1971).

Auch die mathematischen Grundlagen der Interpretation von Indikatorverdünnungskurven wurden weiterentwickelt. Die exakte Herleitung der Herzzeitvolumenformel von Stewart und Hamilton findet sich neben allen Voraussetzungen bei STEPHENSON (1948), MEIER (1954), ZIERLER (1962a, 1962b) und GONZALEZ-FERNANDEZ (1962). Daneben gibt es noch eine Anzahl von Autoren, die von idealisierten Systemen ausgehen und spezielle Modelle entwickeln: die Zufallsbewegung von SHEPPARD (1962), die empirisch gefundene Formel der logarithmischen Normalverteilung von STOW und HETZEL (1954), die äquivalente Systemantwort von STEPHENSON (1948), die vollkommenen seriellen Mischungen von NEWMAN et al. (1951) und SCHLOSSMACHER et al. (1967), die Gamma-Funktion von THOMPSON et al. (1964) und schließlich das verzögerte Normal-dichte Modell von BASSINGTHWAIGHTE et al. (1966). Eine kritische Untersuchung dieser Modelle in Bezug auf ihre jeweiligen Voraussetzungen und ihre Gültigkeit findet sich bei BASSINGTHWAIGHTE et al. (1970) und HARRIS und NEWMAN (1970).

2 Herleitung der Stewart-Hamilton-Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens

Unter dem eigentlichen Fick-Prinzip versteht man den Zusammenhang

$$\dot{Q} \cdot (c_2 - c_1) = \dot{m} \quad (2.1).$$

Bei kontinuierlicher Zufuhr einer bestimmten Indikatormenge pro Zeit $\dot{m}$ in ein System, das von dem Strom $\dot{Q}$ durchflossen wird, erhält man eine bestimmte Konzentrationsdifferenz des in das System hinein- und des herausfließenden Stromes $c_2 - c_1$ (c_1 = Eingangs- und c_2 = Ausgangskonzentration). Dies veranschaulicht am besten eine kleine Skizze:



Ist die Eingangskonzentration $c_1 = 0$, so kann man die Ausgangskonzentration $c_2 = c = c(t)$ setzen:

$$\dot{Q}(t) \cdot c(t) = \dot{m}(t) \quad (2.2).$$

Dies leitet bereits zu der Indikatorverdünnungsformel über.

2.1 Farbstoffverdünnung

Wenn nicht der Mengenein- oder Austritt pro Zeit $\dot{m}$ sondern die gesamte injizierte Menge m_i bekannt ist (Bolus-Injektion), müssen beide Seiten der Gleichung (2.2) über die Zeit von null bis unendlich integriert werden:

$$\int \dot{Q}(t) \cdot c(t) \cdot dt = \int \dot{m}(t) = m_i.$$

Unter der Voraussetzung, daß $\dot{Q}(t)$ konstant und gleich dem Herzzeitvolumen HZV ist, folgt

$$\text{HZV} = \frac{m_i}{\int c(t) \cdot dt} \quad (2.3).$$

Die Formel (2.3) wird allgemein als Stewart-Hamilton Indikatorverdünnungs-Gleichung bezeichnet.

Modifiziert nach ZIERLER (1962a, 1962b) müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein, damit die Formeln (2.1), (2.2) und (2.3) gelten: Der Indikator muß mit dem Blut mischbar sein. Er muß mit dem Blutstrom vorwärts bewegt werden und sich in diesem verteilen. Die an der Meßstelle gemessene Konzentration sei repräsentativ für den ganzen Querschnitt und nach genügend langer Zeit muß die Gesamtmenge des Indikators die Meßstelle durchtreten haben. Das mit dem Indikator injizierte Volumen darf die Flußrate $\dot{Q}$ nicht beeinflussen.

2.2 Kälteverdünnung

Formal erhält man die Temperaturverdünnungsformel aus der Farbstoffverdünnungsformel (2.3), indem man m_i durch den Ausdruck $(T_{bo} - T_i) \cdot V_i \cdot K$ und $c(t)$ durch $T_{bo} - T_b(t)$ ersetzt:

$$\text{HZV} = \frac{K \cdot V_i \cdot (T_{bo} - T_i)}{\int (T_{bo} - T_b(t)) \cdot dt} \quad (2.4).$$

Dabei bedeutet V_i das injizierte Volumen, T_{bo} die Temperatur des Blutes vor der Injektion, T_i die Temperatur des Injektates, $T_b(t)$ die von der Zeit abhängige Temperatur des Blutes an der Meßstelle nach der Injektion und zuletzt K eine Konstante, die von den Dichten R_i des Indikators bzw. R_b des Blutes und von den spezifischen Wärmen S_i des Indikators bzw. S_b des Blutes abhängt:

$$K = \frac{R_i \cdot S_i}{R_b \cdot S_b} \quad (2.5).$$

Der Zahlenwert von K beträgt 1,08 für eine 0,9%-tige Kochsalz- oder eine 5%-tige Dextrose-Lösung und einen Hämatokrit zwischen 45 und 47% (LUETHY und RUTISHAUSER, 1961). In engerem physikalischen Sinne entspricht die Wärmemenge W der Indikator- menge m. Für die vom Indikator abgegebene Wärmemenge W_i gilt nach dem Gesetz der spezifischen Wärme

$$W_i = R_i \cdot S_i \cdot (T_{bo} - T_i) \cdot V_i.$$

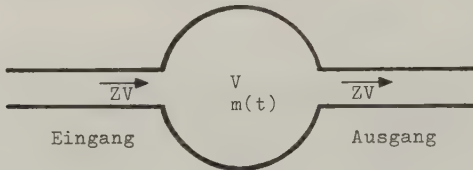
Analog gilt für eine kleine Wärmemenge dW_b , die mit dem Blut durch die Meßstelle hindurchtritt

$$dW_b = R_b \cdot S_b \cdot (T_{bo} - T_b(t)) \cdot HZV \cdot dt.$$

Durch Integration von dW_b (mit $\int dW_b = W_b$) und durch Gleich- setzen der so erhaltenen Wärmemenge W_b mit W_i ergibt sich Gleichung (2.4).

3 Mischungsmodell zur Beschreibung des Verdünnungsvorgangs (Exponentialkurve)

Gegeben sei eine Mischkammer mit idealer Durchmischung, einem Zu- und einem Abfluß. In der Kammer befinde sich das Volumen V und die von der Zeit abhängige Menge $m(t)$ des Indikators. Dies sei durch eine Skizze veranschaulicht:



Das Prinzip der idealen Durchmischung besagt, daß an jedem Ort der Kammer die gleiche Konzentration

$$c(t) = \frac{m(t)}{V} \quad (3.1)$$

des Indikators herrsche. Nun werde die Kammer von einem konstanten Zeitvolumen durchflossen:

$$ZV = \frac{dV}{dt} \quad (3.2).$$

Kurz nach der Injektion soll der einfließende Strom keinen Indikator mehr enthalten. Dadurch geht in einem kurzen Zeitintervall dt mit einem kleinen Volumen dV eine kleine Menge dm an Indikator verloren:

$$\begin{aligned} - dm &= c \cdot dV \\ \text{oder} \quad \frac{-dm}{dt} &= c \cdot ZV = m \cdot \frac{ZV}{V} \end{aligned} \quad (3.3).$$

Der rechte und der linke Teil der letzten Gleichung stellt eine Differentialgleichung für $m(t)$ dar, die durch den Ansatz

$$m(t) = m_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T}\right) \quad (3.4)$$

gelöst wird. Eingesetzt in Gleichung (3.3) ergibt sich

$$\frac{1}{T} \cdot m(t) = \dot{m}(t) \cdot \frac{ZV}{V}$$

oder $T = \frac{V}{ZV}$ (3.5).

Die Zeitkonstante des exponentiellen Abfalls T wird um so größer, je kleiner der Durchfluß ZV und je größer das Volumen V der Mischkammer ist. Analog gilt für $c(t)$ nach Gleichung (3.1) und (3.4)

$$c(t) = \frac{m_0}{V} \cdot \text{EXP}\left(-\frac{t}{T}\right) = c_0 \cdot \text{EXP}\left(-\frac{t}{T}\right) \quad (3.6).$$

Diese Verhältnisse würde man antreffen, wenn – wie in dem physikalischen Modell von Hamilton (vgl. Abschnitt 1.1) – der Injektionsort nahe dem Eingang und der Meßort nahe dem Ausgang einer idealen Mischkammer läge. Kurz nach der Injektion einer Indikatormenge m_1 mit einem kleinen Injektionsvolumen würde sich dann in der Mischkammer die Konzentration $c_0 = m_1/V$ einstellen, die exponentiell abfallen würde (vgl. Abb. 3.1). Bei der Integration bis 67, 10 und 7 % erhält man 33, 90 und 93 % der Gesamtfläche bis unendlich.

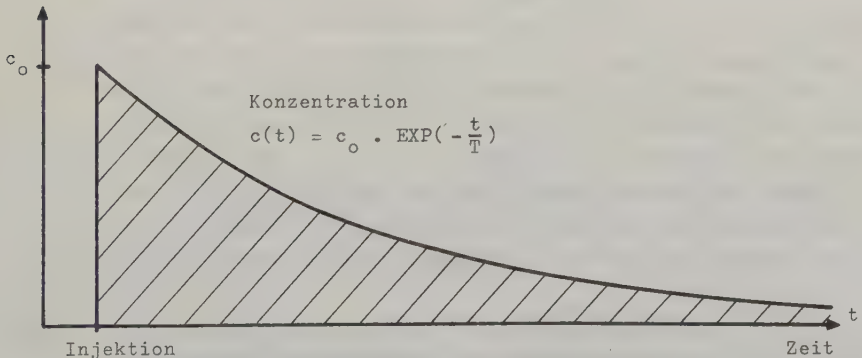


Abb. 3.1 Exponentielle Modellkurve als Verdünnungskurve der Mischkammer

4 Diffusionsmodell zur Beschreibung des Verdünnungsvorgangs (verzerrte Gauss'sche Normalverteilung)

Die in Abschnitt 2 abgeleitete Stewart-Hamilton-Formel berechnet das Herzzeitvolumen durch Integration der Verdünnungskurve von null bis unendlich. In der Praxis muß jedoch die Integrationsdauer begrenzt werden, da der abfallende Schenkel der Verdünnungskurven nicht stabil auf den Ausgangswert zurückkehrt (Rezirkulation, Drift). Einen Lösungsweg schlug als erster HAMILTON (et al., 1928, 1932) vor, der experimentell einen exponentiellen Abfall der Kurve fand. Damit war es möglich, durch exponentielle Extrapolation den Einfluß der Rezirkulation zu eliminieren. Als Alternative zum empirischen Modell von Hamilton wird im Folgenden eine theoretische Herleitung der Verdünnungsfunktion beschrieben, die auf dem Diffusionsgesetz basiert. Im einzelnen gelten dabei folgende Voraussetzungen:

4.1 Allgemeine Voraussetzungen

Gegeben sei eine genügend lange Flüssigkeitssäule mit dem Querschnitt q , die sich mit der Geschwindigkeit v vorwärtsbewegt. Für die Verdünnung eines Indikators in dieser Flüssigkeit gelte das Diffusionsgesetz. Der Indikator wird im Abstand x_0 von der Meßstelle injiziert. Je nach zeitlichem Verlauf der Injektion wird man verschiedene Verteilungen des Indikators an der Meßstelle erhalten. Dies sei qualitativ an Hand eines Diagramms erläutert, in dem c die Konzentration und x der Weg seien (Abb. 4.1).

4.2 Ableitung des Gesetzes für eindimensionale Diffusion in ruhender Flüssigkeit

4.2.1 Herleitung der Differentialgleichung

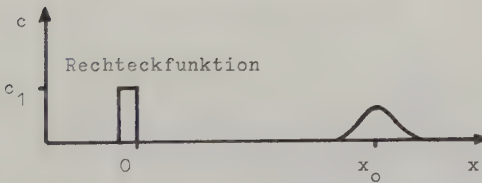
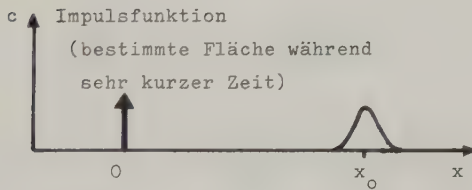
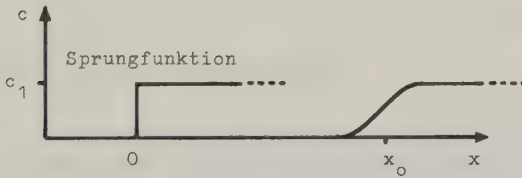
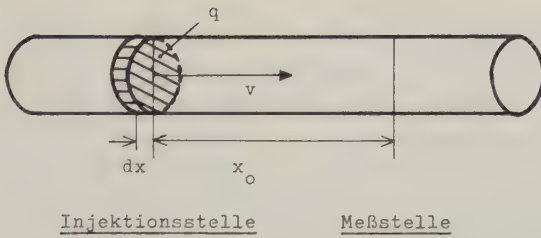


Abb. 4.1 Schema der Verteilung der Indikatorkonzentration an Injektions- und Meßstelle zu den Zeitpunkten $t=0$ und $t=\frac{x_0}{v}$.

Es soll zunächst gezeigt werden, daß die beiden Fälle Temperaturverdünnung und Farbstoffverdünnung auf den gleichen Typ von Differentialgleichung führen, wobei die Temperatur der Farbstoffkonzentration entspricht.

Temperaturverdünnung

Die für die Herleitung benötigten Gesetze sind das Gesetz der Wärmeleitung

$$Q = L \cdot q \cdot \frac{T_1 - T_2}{l} \cdot t \quad (4.1)$$

bzw.

$$d^2Q = L \cdot q \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \cdot dx \cdot dt \quad (4.2)$$

und das Gesetz der spezifischen Wärme

$$Q = K \cdot R \cdot q \cdot l \cdot (T_1 - T_2) \quad (4.3)$$

bzw.

$$d^2Q = K \cdot R \cdot q \cdot dx \cdot dT \quad (4.4)$$

Nach GERTHSEN (1964) folgt aus (4.2) und (4.4)

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{L}{K \cdot R} \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} = a \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad (4.5)$$

Dabei gelten die Bezeichnungen: Q= Wärmemenge, L= Wärmeleit-
zahl, q= Querschnitt der Säule, l= Länge der Säule, T= $T_1 - T_2$ =
Temperaturdifferenz, t= Zeit, x= Entfernung, K= spezifische
Wärme, R= Dichte und $a = \frac{L}{K \cdot R}$ = Temperaturleitzahl.

Farbstoffverdünnung

Aus dem Diffusionsgesetz (1. Fick'sches Gesetz)

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \cdot q \cdot \frac{\partial c}{\partial x} \quad (4.6)$$

bzw.

$$d^2n = D \cdot q \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \cdot dx \cdot dt$$

und der Beziehung $d^2n = dc \cdot q \cdot dx$ folgt das 2. Fick'sche Gesetz

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (4.7).$$

Die exakte Herleitung und auch eine Lösung dieser Differentialgleichung findet sich bei OGSTON (1956). In (4.6) und (4.7) bedeuten: n = Anzahl der Mole Farbstoff, c = Konzentration des Farbstoffs in Mol/Volumen, D = Diffusionskoeffizient.

4.2.2 Lösung der Differentialgleichung

Die Gleichungen (4.5) und (4.7) stimmen überein, wenn die Temperaturdifferenz der Farbstoffkonzentrationsdifferenz und die Temperaturleitzahl dem Diffusionskoeffizienten entspricht. Für die Lösung braucht daher nur eine Differentialgleichung betrachtet werden. Es wird die Gleichung (4.7) gewählt. Die Lösung dieser partiellen Differentialgleichung hängt nun von den Rand- und Anfangsbedingungen ab, die im folgenden untersucht werden:

Sprungfunktion als Anfangsbedingung

Am Rand der Flüssigkeitssäule sei zum Zeitpunkt null die Konzentration $c = 0$. Die Konzentration springe dann auf $c = c_1$. Für die Lösung bietet sich daher die Laplace-Transformation (Zeitfunktion gegen Frequenzfunktion, d.h. c gegen c') an. Aus Gleichung (4.7) ergibt sich (BRONSTEIN, 1966)

$$p \cdot c' = D \cdot \frac{d^2 c'}{dx^2}$$

mit c' als Funktion von dem Weg x und der Frequenz p

$$c' = c'(x, p).$$

Die durch diese Transformation gewonnene gewöhnliche Differentialgleichung hat die Lösung

$$c'(x,p) = K(p) \cdot \text{EXP}(-x \cdot \sqrt{\frac{p}{D}}).$$

Da $c(x=0,t)$ eine Sprungfunktion sein soll, folgt für die Transformierte

$$c'(x=0,p) = c_1 = \text{const.}$$

Daraus folgt

$$K(p) = c_1 = \text{const.}$$

und

$$c'(x,p) = c_1 \cdot \text{EXP}(-x \cdot \sqrt{\frac{p}{D}}).$$

Als letzter Lösungsschritt folgt die Rücktransformation in den Zeitbereich

$$c(x,t) = c_1 \cdot 2 \cdot \left(1 - \Phi\left(\frac{x}{\sqrt{D \cdot 2 \cdot t}}\right) \right) \quad (4.8).$$

Dabei ist $\Phi(z)$ das Wahrscheinlichkeitsintegral von Gauss

$$\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi}} \cdot \int_0^z \text{EXP}\left(-\frac{z^2}{2}\right) \cdot dz \quad (4.9).$$

Abbildung 4.2 zeigt die Lösung graphisch. Betrachtet man eine bestimmte Konzentration (z.B. $c/c_1 = 0,5$), so bewegt sich die Front dieser Konzentration proportional zur Wurzel der Zeit in x-Richtung vorwärts. Eine Anwendung der Lösung ergibt sich, wenn zum Zeitpunkt $t=0$ eine kontinuierliche Indikatorinjektion gestartet wird.

Rechteckfunktion als Anfangsbedingung

Eine Rechteckfunktion ergibt sich als Differenz zweier entgegengesetzt gleicher Sprünge im Abstand Δx . Die Gleichung für den Sprung in einer Richtung lautet (graph. Darst. Abb. 4.3):

$$c(x,t) = c_1 \cdot \Phi\left(\frac{x}{\sqrt{D \cdot 2 \cdot t}}\right) \quad (4.10).$$

Es folgt für die Sprungdifferenz (=Rechteckfunktion):

$$c(x,t) = c_1 \cdot \left(\Phi\left(\frac{x}{\sqrt{D \cdot 2 \cdot t}}\right) - \Phi\left(\frac{x + \Delta x}{\sqrt{D \cdot 2 \cdot t}}\right) \right) \quad (4.11).$$

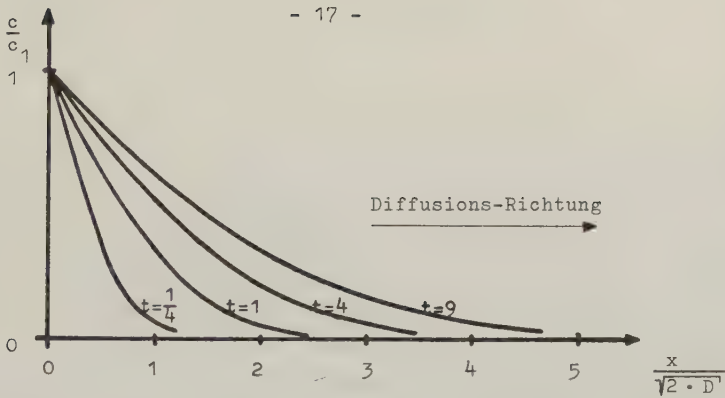


Abb. 4.2 Darstellung der Lösung mit der Randbedingung $c/c_1 = 0$ für $t < 0$ und $c/c_1 = 1$ für $x = 0$, $t \geq 0$.

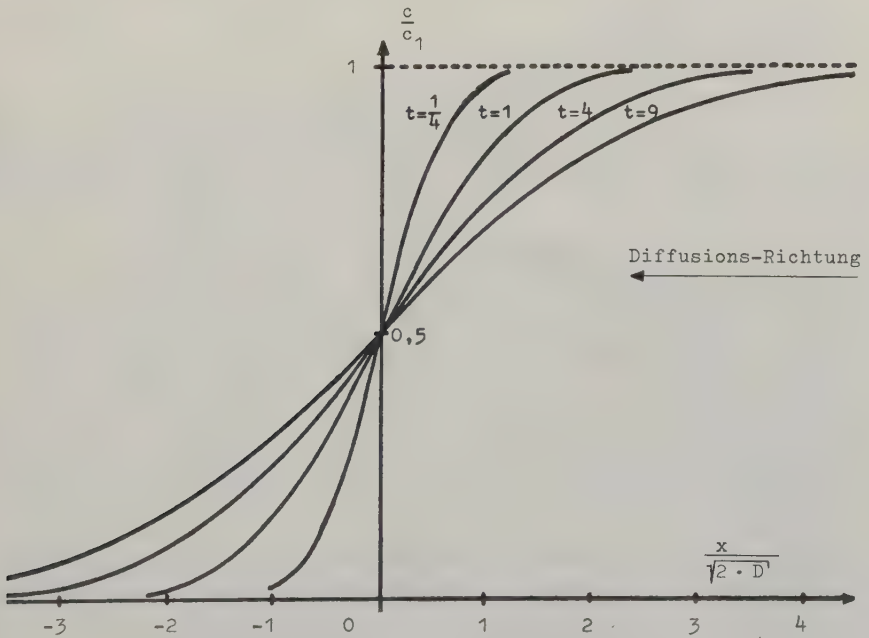


Abb. 4.3 Darstellung der Lösung mit der Randbedingung $c/c_1 = 0$ für $t < 0$ und $c/c_1 = 0,5$ für $x = 0$, $t > 0$.

Impulsfunktion als Anfangsbedingung

Einen Impuls erhält man als Grenzwert eines Rechtecks mit konstanter Fläche, wenn die Breite des Rechtecks Δx gegen Null geht. Deshalb ergibt sich die Lösung für impulsförmige Injektion aus (4.11), wobei der Wert der Amplitude $c_1 = \frac{m}{q \cdot \Delta x}$ wird. m ist die Indikatormenge, q der Querschnitt und Δx die Rechteckbreite. Die Fläche $c_1 \cdot \Delta x$ ist wie gefordert konstant. Mit diesem c_1 ergibt (4.11):

$$c(x,t) = \frac{m}{q \cdot \Delta x} \cdot \left(\Phi\left(\frac{x}{\sqrt{2 \cdot D \cdot t}}\right) - \Phi\left(\frac{x + \Delta x}{\sqrt{2 \cdot D \cdot t}}\right) \right) \quad (4.12).$$

Δx gegen Null führt auf eine Differentiation von (4.9):

$$\frac{d\Phi(z)}{dz} = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi}} \cdot \text{EXP}\left(-\frac{z^2}{2}\right).$$

Damit folgt aus Gleichung (4.12) als Grenzwert

$$c(x,t) = \frac{m}{q} \cdot \frac{1}{\sigma(t) \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot \text{EXP}\left(-\frac{x^2}{2 \cdot \sigma(t)^2}\right) \quad (4.13)$$

mit

$$\sigma(t) = \sqrt{2 \cdot D \cdot t} \quad (4.14).$$

BECKER (1966) charakterisiert diese Gleichung folgendermaßen: 'Sie beschreibt das Auseinanderlaufen von n Teilchen, welche zur Zeit $t=0$ bei $x=0$ konzentriert waren'. Die Konzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten verlaufen in x -Richtung wie Normalverteilungsfunktionen von Gauss. Dies wird in Abbildung 4.4 a) dargestellt. Da das Integral der Normalverteilungsfunktion 1 ist, ergibt sich für die Fläche

$$\int c(x,t) \cdot dx = \frac{m}{q} \quad (4.15).$$

4.3 Einführung einer bewegten Flüssigkeitssäule

Es soll sich die Flüssigkeitssäule (Querschnitt q) mit der Geschwindigkeit v vorwärtsbewegen. Die Meßstelle soll sich im Abstand x_0 von der Injektionstelle befinden. Die Injektion soll zum Zeitpunkt $t=0$ erfolgen. Der Verlauf der Konzentration

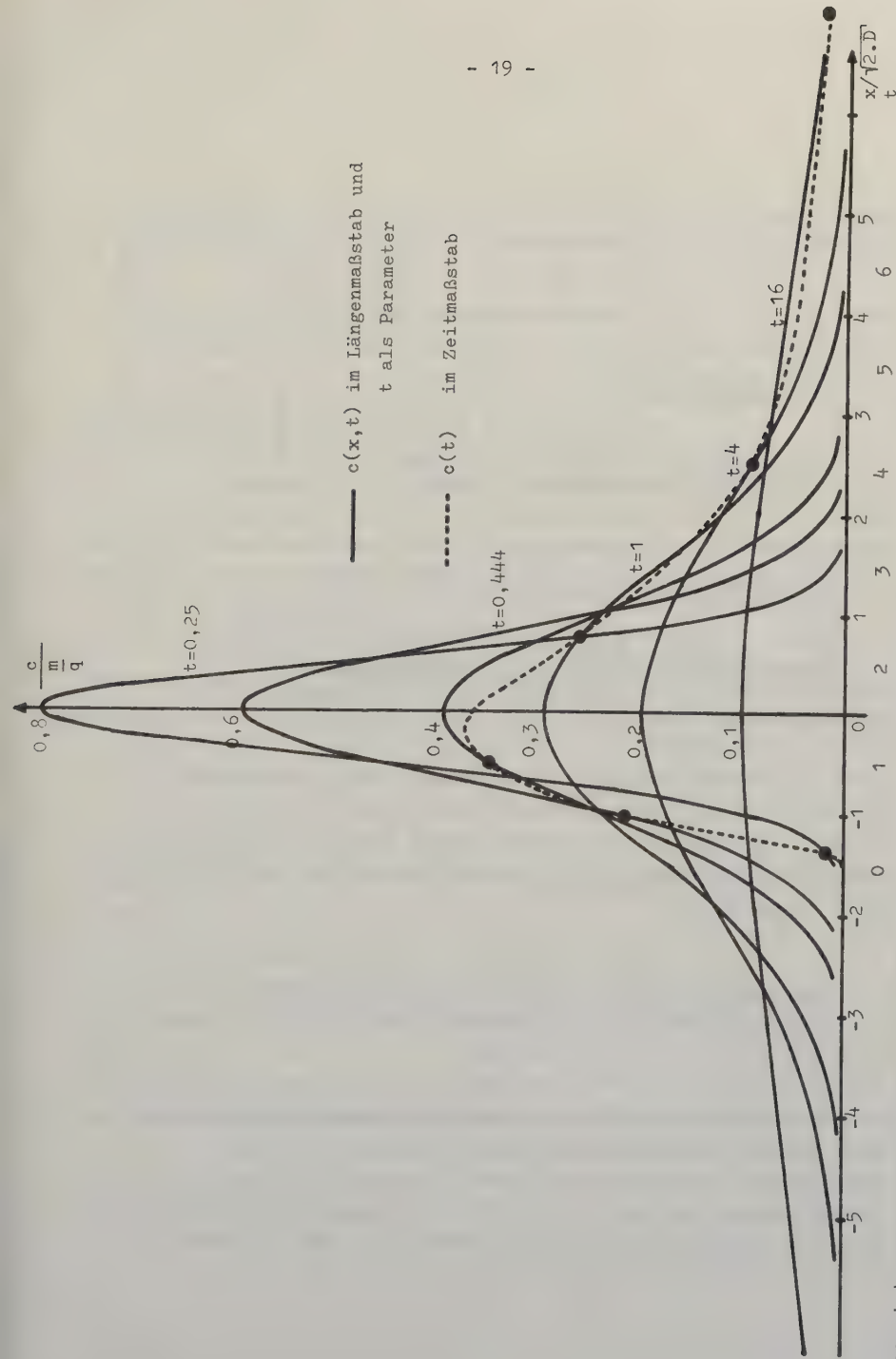


Abb. 4.4 Konzentration bei impulsförmiger Injektion a) durchgezogen als Funktion des Weges und der Zeit

b) gestrichelt als Funktion der Zeit aus $x(t) = v \cdot t - x_0$

ergibt sich nun aus den in Abschnitt 4.2 abgeleiteten Gleichungen mit Hilfe der Substitution

$$x(t) = v \cdot t - x_0 = v \cdot (t - t_0) \quad (4.16).$$

Damit geht die Funktion zweier Variablen $c(x, t)$ über in eine Funktion einer Variablen $c(x(t), t) = c(t)$. Für die rechteckförmige Injektion folgt aus Gleichung (4.12)

$$c(t) = \frac{m}{q \cdot \Delta x} \cdot \left(\phi\left(\frac{v \cdot t - x_0}{\sqrt{2 \cdot D \cdot t}}\right) - \phi\left(\frac{v \cdot t - x_0 + \Delta x}{\sqrt{2 \cdot D \cdot t}}\right) \right) \quad (4.17).$$

Der vorher räumlich rechteckförmig vorgestellte Injektionsverlauf stellt sich nun im Zeitbereich rechteckförmig dar.

Die Amplitude an der Injektionsstelle ist c_1 und die Dauer $t_1 - t_0$. Für die impulsförmige Injektion folgt aus (4.13) und (4.16)

$$c(t) = \frac{m}{q} \cdot \frac{1}{\sigma(t) \cdot \sqrt{2 \cdot \pi}} \cdot \exp\left(-\frac{v^2 \cdot (t - t_0)^2}{2 \cdot \sigma(t)^2}\right) \quad (4.18).$$

Nach wie vor gilt Gleichung (4.14): $\sigma(t) = \sqrt{2 \cdot D \cdot t}$.

Zur graphischen Demonstration wurde in Abbildung 4.4 b)

$x = v \cdot (t - t_0) = \sqrt{2 \cdot D} \cdot (t - 1,5)$ gesetzt und auf diese Weise jedem Wert von x ein Wert von t zugeordnet. Die Schnittpunkte mit den für verschiedene Zeiten gültigen Verteilungskurven wurden eingetragen und der gesamte für die bewegte Flüssigkeitssäule gültige Kurvenverlauf (Modellverdünnungskurve) gestrichelt eingezeichnet.

Praktische Anwendung der Gleichungen für die bewegte Flüssigkeitssäule

Für die praktische Anwendung erweist es sich als vorteilhaft, die physikalischen Konstanten in den Gleichungen zu reduzieren. Durch einfache Umrechnung resultieren wenige formale (bzw. mathematische) Konstanten, mit deren Hilfe sich charakteristische Merkmale der Modellkurven (Fläche, Maximum u.a.) leichter bestimmen lassen. Gleichung (4.17) (rechteckförmige Injektion)

geht dann über in

$$c(t) = c_1 \cdot \left(\Phi\left(\frac{t-t_0}{b \cdot \sqrt{t}}\right) - \Phi\left(\frac{t-t_1}{b \cdot \sqrt{t}}\right) \right) \quad (4.19)$$

und Gleichung (4.18) (stoßförmige Injektion) wird zu

$$c(t) = \frac{A}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{K \cdot t}\right) \quad (4.20).$$

Gleichung (4.19) hat 4 und (4.20) 3 zu bestimmende Parameter (c_1 , t_0 , t_1 , b , A , K). Sie sind als Konstanten zu betrachten.

Die Fläche unter der Kurve erhält man am einfachsten aus folgenden Überlegungen. Die Herzzeitvolumenformel (Gl. 2.3) lautet:

$$HZV = \frac{\text{Indikatormenge}}{\text{Fläche}} = \frac{m}{\int c(t) \cdot dt}.$$

Das Zeitvolumen einer bewegten Flüssigkeitssäule mit dem Querschnitt q ist

$$HZV = q \cdot v \quad (4.21).$$

Damit ist die Fläche F_i bei impulsförmiger Injektion bekannt:

$$F_i = \frac{m}{q \cdot v} = A \cdot \sqrt{\pi \cdot K}. \quad (4.22).$$

Analog folgt für die Fläche F_r bei rechteckförmiger Injektion:

$$F_r = \frac{m}{q \cdot v} = \frac{m \cdot t}{q \cdot x} = c_1 \cdot (t_1 - t_0) \quad (4.23).$$

F_i wird dabei in den Parametern der Gleichungen (4.18) oder (4.20) ausgedrückt, F_r in den Parametern von (4.17) und (4.19).

Die Lage des Maximums ergibt sich aus der 1. Ableitung. Sie wird für die impulsförmige Injektion aus Gleichung (4.20) berechnet:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{A}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{K \cdot t}\right) \right) &= \\ &= \frac{A}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{K \cdot t}\right) \cdot \left(\frac{t_0^2}{K \cdot t} - \frac{1}{2 \cdot t} - \frac{1}{K} \right). \end{aligned}$$

Zum Zeitpunkt der maximalen Indikatorkonzentration ($t = t_{\max}$) wird die Ableitung null. Aus dieser Bedingung für die Lage des Maximums der Orginalkurve ergibt sich

$$t_o^2 = \frac{K}{2} \cdot t_{\max} + t_{\max}^2 \quad (4.24)$$

oder

$$t_{\max} = -\frac{K}{4} + \sqrt{\frac{K^2}{16} + t_o^2} \quad (4.25).$$

Die angenäherte exponentielle Zeitkonstante T erhält man durch folgenden Ansatz:

$$\frac{dc(t)}{c(t)} = \frac{-1}{T} = -\frac{1}{2 \cdot t} - \frac{1}{K} + \frac{t_o^2}{K \cdot t^2} = \frac{1}{K \cdot t^2} \cdot \left(-\frac{K \cdot t}{2} - t^2 + t_o^2 \right).$$

Für t -gegen unendlich ergibt sich $T=K$ und für $t=t_o$ folgt $T=2 \cdot t_o$.

Die Modellkurve ist im gesamten Zeitbereich näherungsweise konstant exponentiell fallend, wenn gilt: $T(t_o) = T(\text{unendlich})$ oder $K = 2 \cdot t_o$ (entspricht $s=0,5$ in Abschnitt 4.6). Für andere Werte von K ändert sich T in Abhängigkeit von t stärker. Einen praktisch brauchbaren Näherungswert für T erhält man an der Stelle $t = 2 \cdot t_{\max}$, wobei t_o^2 aus Gleichung (4.24) eingesetzt wird:

$$\frac{1}{T} = \frac{1}{K} \cdot \left(\frac{3}{4} + \frac{K}{8 \cdot t_{\max}} \right)$$

oder

$$\frac{1}{K} = \frac{1}{0,75} \cdot \left(\frac{1}{T} - \frac{0,125}{t_{\max}} \right) \quad (4.26).$$

Die Modellkurve mit $K = 2 \cdot t_o$ (näherungsweise exponentiell, s.o.) hat bei $t = 2 \cdot t_{\max}$ die Zeitkonstante $T = 1,732 \cdot t_o$.

Für den Wendepunkt von (4.20) folgt aus der Bedingung, daß die 2. Ableitung null ist, eine Gleichung 4. Grades:

$$\left(\frac{t}{t_o}\right)^4 + \frac{K}{t_o} \cdot \left(\frac{t}{t_o}\right)^3 + \left(\frac{3}{4} \cdot \left(\frac{K}{t_o}\right)^2 - 2\right) \cdot \left(\frac{t}{t_o}\right)^2 - 3 \cdot \frac{K}{t_o} \cdot \frac{t}{t_o} + 1 = 0 \quad (4.27).$$

4.4 Untersuchung einer Modellkurve

Es wird die spezielle Modellkurve mit der Formel

$$\frac{A}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{K \cdot t}\right) = \frac{1,775}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-3,333)^2}{1,39 \cdot t}\right)$$

untersucht. Abbildung 4.5 zeigt diese Kurve im linearen und Abbildung 4.6 im halblogarithmischen Maßstab.

Das Maximum der Kurve ergibt sich aus Gleichung (4.25) nach Einsetzen von $K=1,39$ und $t_0=3,333$ zu dem Zeitpunkt

$$t_{\max} = -\frac{K}{4} + \frac{K^2}{16} + t_0^2 = 3,012 \quad .$$

Der Wendepunkt der Kurve ergibt sich wie folgt: Aus der Funktionstabelle wird der Näherungswert $t_{\text{wende}} \approx 4,5$ bestimmt. Dieser Wert wird in Gleichung (4.27) eingesetzt und die Abweichung von null berechnet. Durch Wiederholen dieser Operation für benachbarte Werte und Extrapolation findet man

$$t_{\text{wende}} = 4,36 \quad .$$

Die Fläche unter der Modellkurve ergibt sich aus (4.22) zu

$$F - A \cdot \sqrt{\pi \cdot K} = 3,71 \quad .$$

Zuletzt wird der exponentielle Charakter des abfallenden Teils der Modellkurve untersucht. Die Darstellung im halblogarithmischen Maßstab ergibt, daß der absteigende Schenkel nicht geradlinig ist (Abb. 4.6). Die "Zeitkonstante" $T = c(t)/(\frac{dc(t)}{dt})$, die die in jedem Punkt der Modellkurve verglichene Exponentialkurve repräsentiert, hängt wie in Abbildung 4.7 dargestellt von der Zeit ab. Erst für große t nähert sie sich einem konstanten Wert ($=1,39$). Bei der Extrapolation berechnet man die Gesamtfläche F_e als Summe der durch Integration erhaltenen Teilfläche F_1 und der extrapolierten Fläche $F_2 = T \cdot c(t)$. Der relative Fehler bei dieser Flächenberechnung $(F_e - F)/F$ hängt von t

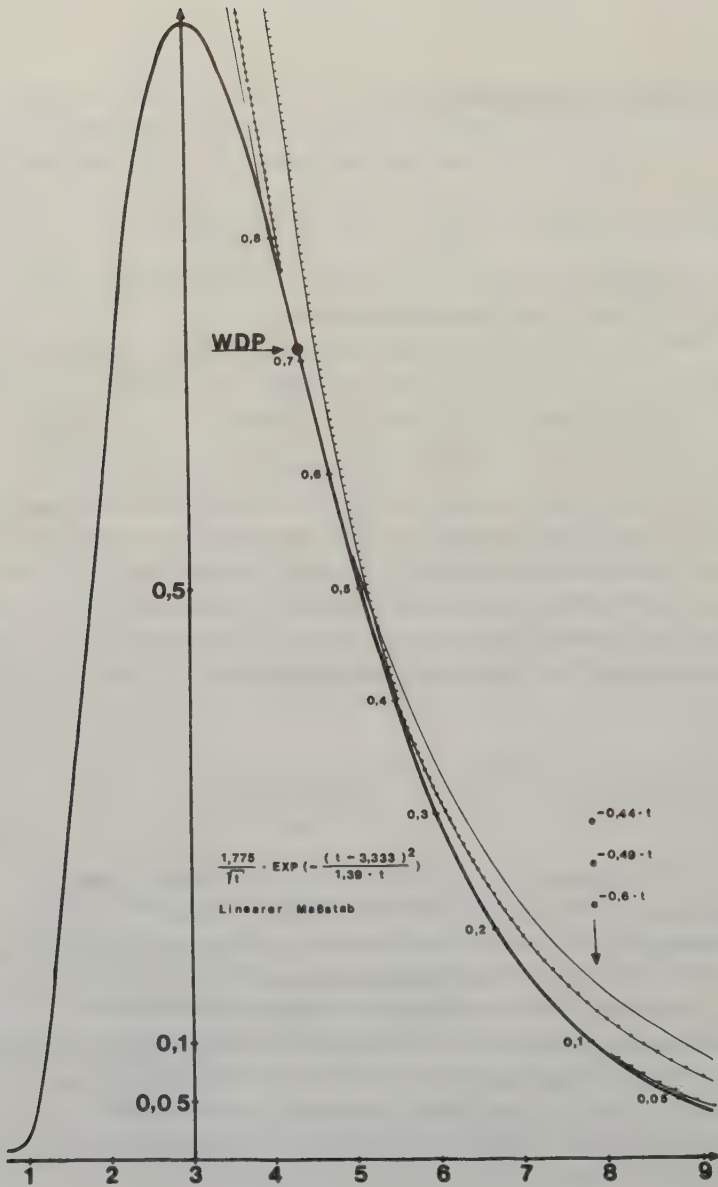


Abb. 4.5 Beispiel einer Gauss'schen Modellkurve im linearen Maßstab (dick gezeichnet) und exponentielle Näherungen (dünn gezeichnet und markiert)

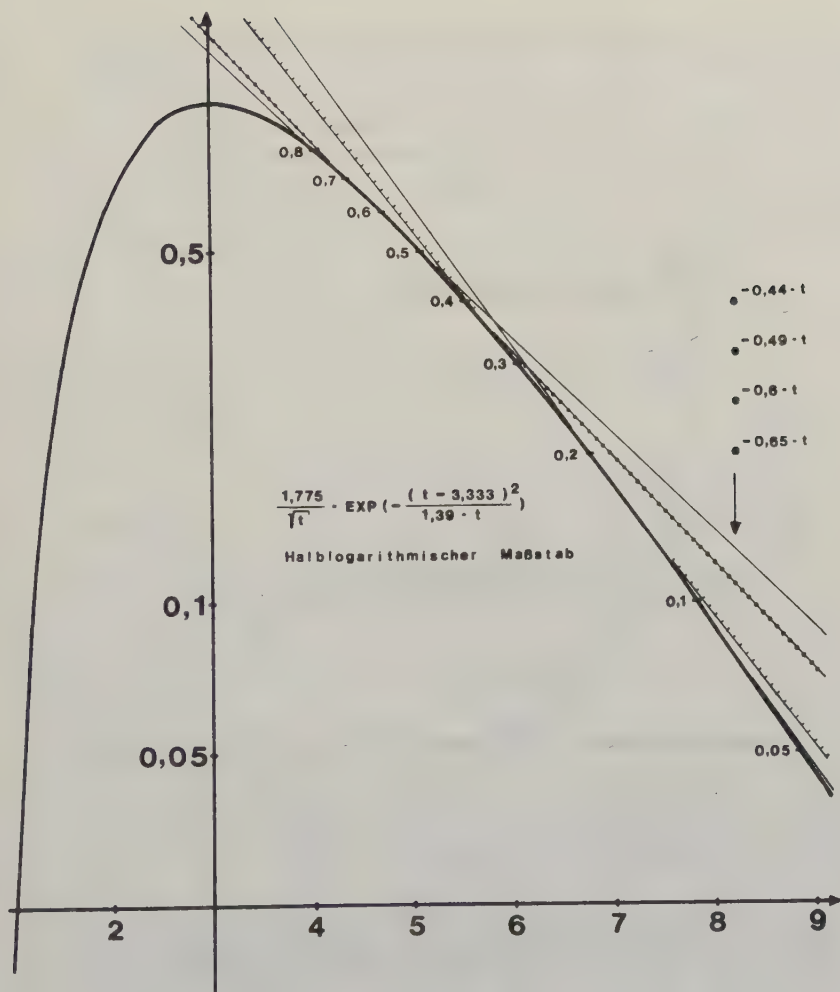


Abb. 4.6 Beispiel einer Gauss'schen Modellkurve im halb-logarithmischen Maßstab (dick gezeichnet) und exponentielle Näherungen (dünn gezeichnet und markiert)

(der Zeitpunkt, von dem ab extrapoliert wird) ab. Er ist in Abbildung 4.7 dargestellt. Die Abhängigkeit dieses Fehlers vom prozentualen Wert des abfallenden Schenkels der Modellkurve ist Tabelle 4.1 zu entnehmen. Maximal beträgt er +12,8% (bei Extrapolation ab 70%) und minimal +0,4% (bei Extrapolation ab 10%).

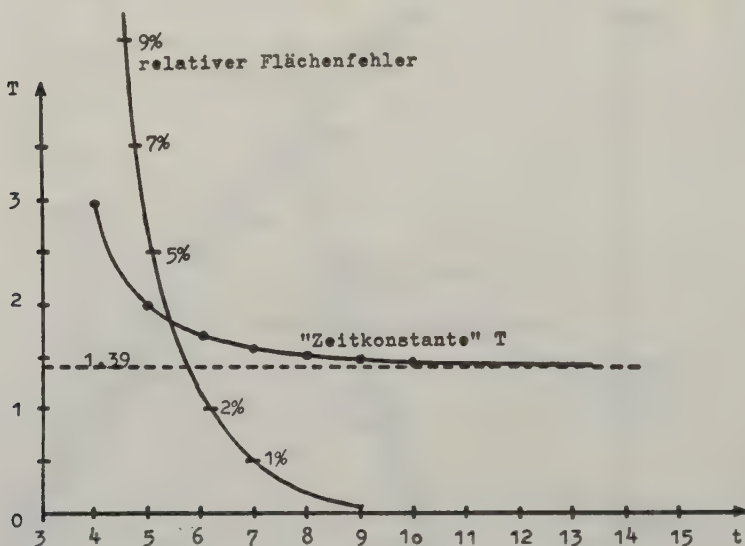


Abb. 4.7 "Zeitkonstante" T und relativer Flächenfehler bei der exponentiellen Extrapolation der Modellkurve in Abhängigkeit von der Zeit t

Sym- bol	$\frac{1}{T}$	Extrapolationsbeginn bei $t =$	Kurvenabfall auf	relativer Flächenfehler bei Extrapolation
—	0,44	4,4	70% 55%	+12,8%
---	0,49	5,1	50% 40%	+5,5%
---	0,6	6,75	20%	+1,1%
—	0,65	7,75	10%	+0,4%

Tab. 4.1 Relativer Flächenfehler bei exponentieller Extrapolation der Modellkurve

4.5 Abschätzung des Korrekturfaktors bei Integration bis Schwellwert

Korrekturfaktoren werden benötigt, wenn die Integration nicht bis unendlich durchgeführt werden kann (Temperaturaustausch, Rezirkulation, begrenzte Meßzeit). Wenn nur bis zu einem bestimmten Prozentsatz des Maximums der Kurve integriert wird, muß die bis hierher erhaltene Fläche F_1 mit dem Korrekturfaktor k multipliziert werden, um die gesamte Fläche F zu erhalten:

$$F = F_1 \cdot k \quad (4.28).$$

Die Größe des Korrekturfaktors k wird im Folgenden abgeschätzt für impulsförmige Injektion. Die Flächenformel (4.22) lautet

$$F = A \cdot \sqrt{\pi \cdot K}.$$

Die Modellkurve (4.20) hat an der Stelle $t_{\max}$ den Wert

$$c_{\max} = \frac{A}{\sqrt{t_{\max}}} \cdot \text{EXP} \left(-\frac{(t_{\max} - t_0)^2}{K \cdot t} \right) \approx \frac{A}{\sqrt{t_{\max}}} \cdot 0,97 \quad (4.29).$$

$c_r = c/c_{\max}$ gebe die relative Schwelle an (bezogen auf das Maximum der Kurve $c_{\max}$), bis zu der die Integration erfolgt. An dieser Stelle soll die Kurve "exponentiell" mit der Zeitkonstanten T fallen. Es folgt für die Fläche rechts vom Schwellwert

$$F_2 = c \cdot T = c_r \cdot c_{\max} \cdot T = c_r \cdot \frac{A \cdot 0,97}{\sqrt{t_{\max}}} \cdot T.$$

Der Quotient F_2/F beträgt also für $T \ll K$ (gilt exakt bei $t = \frac{2t_0^2}{K}$)

$$\frac{F_2}{F} = c_r \cdot \frac{0,97}{\sqrt{\pi}} \cdot \sqrt{\frac{T}{t_{\max}}} \quad (4.30).$$

Je größer also die Zeitkonstante T im Verhältnis zur Zeitdifferenz $t_{\max}$ von der Injektion bis zum Erreichen des Maximums der Kurve ist, desto größer ist der Anteil der Gesamtfläche F_2/F , der sich rechts vom Schwellwert befindet. Da nur der Anteil $F_1 = F - F_2$ integriert wird, lautet die Formel für den Korrekturfaktor k folgendermaßen:

$$k = \frac{F}{F_1} = \frac{F}{F - F_2} = \frac{1}{1 - \frac{F_2}{F}} = \frac{1}{1 - \frac{c_r \cdot 0,97}{\sqrt{\pi}} \cdot \sqrt{\frac{T}{t_{\max}}}} \quad (4.31).$$

Mit $T/t_{\max} = 0,58$ (Modellkurve aus Abschnitt 4.4) und für
 $c/c_{\max} = 66,7\% , 55\% , 40\% , 10\% , 7\%$ ist
 $k = 1,385 , 1,297 , 1,20 , 1,0435 , 1,030$.

4.6 Verhalten der Modellkurven bei unterschiedlicher Symmetrie

Aus Gleichung (4.20) erhält man durch eine Normierung der t- und der c-Achse (t bzw. c wird ersetzt durch $x=t/t_0$ bzw. $y=c/A$)

$$y(x) = \frac{1}{\sqrt{x}} \cdot \exp\left(-\frac{s \cdot (x-1)^2}{x}\right) \quad (4.32).$$

s ist hier der Symmetriefaktor. Für verschiedene Zahlenwerte von s (mit x als Abzisse und y als Ordinate) sind einige Modellkurven gezeichnet worden. Abbildung 4.8 zeigt 5 Kurven ($s= 0,2 , 0,5 , 1 , 2$ und 10) oben in linearem und unten in halblogarithmischem Maßstab. Ein exponentieller Kurvenabschnitt muß in dem zuletzt genannten Maßstab gradlinig verlaufen. Dies ist für den abfallenden Schenkel der Kurve mit $s=0,5$ der Fall. Die Gerade wurde in Abbildung 4.8 unten gestrichelt eingezeichnet. Die ebenfalls aus dieser Abbildung ersichtliche Linkskrümmung der Modellkurven für $s<0,5$ hat bei exponentieller Extrapolation eine Unterschätzung der Gesamtfläche zur Folge, während auf Grund der Rechtskrümmung für $s>0,5$ die Fläche überschätzt wird. Abbildung 4.9 zeigt 3 Kurven mit sehr großem Symmetriefaktor ($s= 200 , 500$ und 1000). Diese Kurven kommen Gauss'schen Normalverteilungen sehr nahe. Sie sind bezogen auf die Gerade $x=1$ fast symmetrisch. In Tabelle 4.2 sind einige Eigenschaften der Modellkurve in Abhängigkeit von s zusammengefaßt. Darin bedeuten $x_{\max}$ = Stelle des Maximums, $y_{\max}$ = Maximalwert der Modellkurve und T = Zeitkonstante (in der Einheit von x) an der Stelle $y=0,1$.

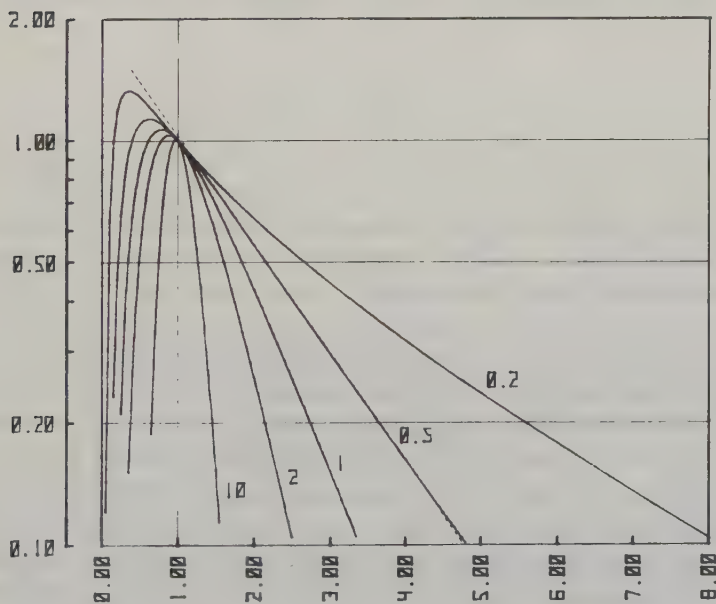
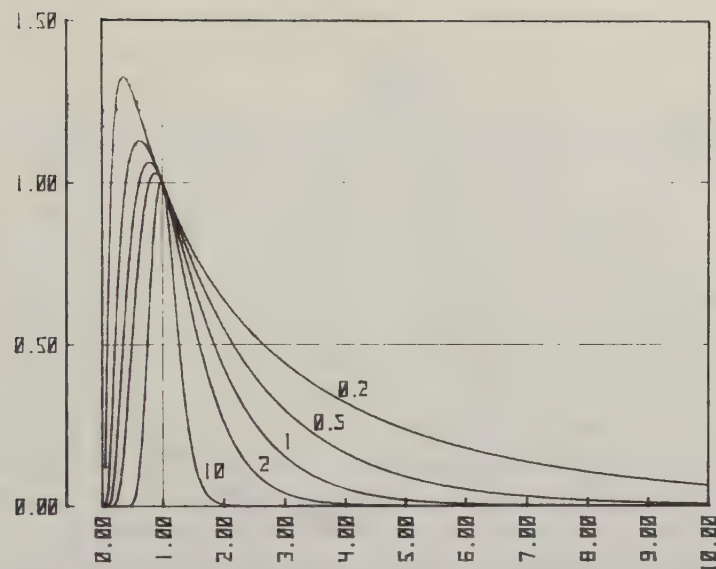


Abb. 4.8 Normierte Gauss'sche Modellkurven mit $s = 0,2$ bis $s = 10$ oben in linearem und unten in halblogarithmischem Maßstab

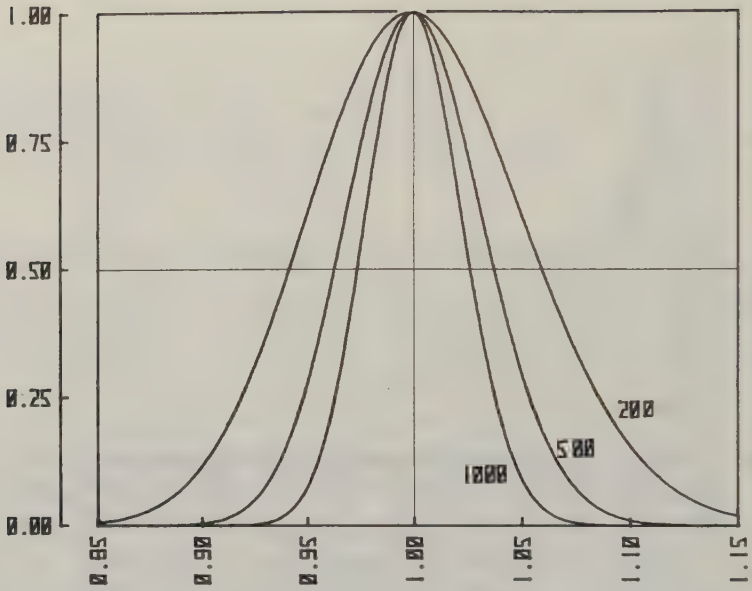


Abb. 4.9 Normierte Gauss'sche Modellkurven mit $s = 200$, 500 und 1000 in linearem Maßstab

s	$x_{\max}$	$y_{\max}$	T	$\frac{T}{x_{\max}}$	Kurvenähnlichkeit mit
0,2	0,367	1,32	3,75	10,2	$\frac{1,35}{\sqrt{x}} \cdot \text{EXP}(-0,19 \cdot x)$
0,5	0,633	1,12	1,70	2,69	Exponentialkurve im abfallenden Schenkel
1	0,795	1,06	0,966	1,21	Experimentell gewonnenen Verdünnungskurven
2	0,89	1,03	0,567	0,638	
10	0,97	1	0,18	0,186	
200	1	1	-	-	Gauss'scher Normalverteilung
500	1	1	-	-	
1000	1	1	-	-	

Tab. 4.2 Änderung der Eigenschaften der Modellkurve $y(x)$ in Abhängigkeit vom Symmetriefaktor s

5 In der Praxis verwendete Computerverfahren zur Berechnung des Herzzeitvolumens

In den letzten Jahren hat die Zahl der zur Berechnung des HZV (nach der Indikatorverdünnungsmethode) verwendeten Analogcomputer stark zugenommen. Diese Geräte dienen einerseits der elektronischen Messung der verdünnten Substanz, andererseits der Berechnung des HZV aus der Verdünnungskurve. Sowohl die Elektronik als auch der Rechenteil variieren je nach Verdünnungs- und Meßprinzip und je nach herstellender Firma. Als wichtigste Anwendungen seien hier genannt: Thermodilution, Faseroptikmethode und Densitometrie. Hier soll jedoch eine Einteilung vorgenommen werden, die an dem Rechenteil verschiedener Geräte orientiert ist. Im Text sind nur die Namen der Firmen aufgeführt, während die genauen Bezeichnungen der Geräte und Orte der Firmen am Schluß dieses Abschnitts aufgelistet werden.

Die einfache Integration wird von 2 Herstellern bei der Thermodilution angewendet. Kimray arbeitet mit fester Integrationszeit und schlägt vor, den Temperaturverlust durch Einstellen eines geringeren effektiven Volumens (Injektat-Volumen minus in vivo Totvolumen des Katheters) zu berücksichtigen. Dies kommt bei dem in Abschnitt 10 beschriebenen Swan-Ganz-Katheter einem Korrekturfaktor von etwa 0,9 bezogen auf das HZV gleich. Dagegen arbeitet Edwards mit einstellbarer Integrationszeit (in Schritten von 5 Sekunden) und nur mit einem bestimmten Kathetertyp. Ein Korrekturfaktor wurde in vitro in Abhängigkeit von Temperatur und Menge des Injektats ermittelt (0,908 bei 10 ml und 24 °C; 0,73 bei 3 ml und 0 °C). Damit die Integration zu richtigen Ergebnissen führt, müssen 2 Voraussetzungen für den Kurvenverlauf erfüllt sein: Die Rezirkulation innerhalb der Integrationszeit muß vernachlässigbar sein und es darf keine rezirkulationsfreie Fläche außerhalb des Integrationsintervalls liegen. Ein korrektes Ergebnis ist nur dann

zu erwarten, wenn diese beiden Fehler entweder vernachlässigbar sind oder sich durch geeignete Wahl der Integrationsbreite gerade aufheben. Zusätzlich erschwerend wirkt sich der lokale Temperatúraustausch aus, der eine größere Zeitkonstante hat (MEISNER et al., 1974).

Von der Integration bis Schwellwert wird von Schwarzer bei der Fiberoptikmethode Gebrauch gemacht. Vor dem Abfall der Kurve auf den Schwellwert (7%) muß die Rezirkulation vernachlässigbar sein. Dies ist nach HUGENHOLTZ (et al., 1965) bei normalen anatomischen Verhältnissen (keine intracardialen Shunts) der Fall. Der Grund dafür liegt in dem von RYAN (et al., 1961) geforderten kurzen Abstand zwischen Injektions- und Meßstelle (Swan-Ganz-Katheter: 28 cm, Fiberoptikkatheter: 29 cm). Dieser fand, daß bei kürzeren Abständen die Chance für eine Überlappung der rezirkulationsfreien Kurve mit rezirkulierenden Anteilen geringer wird. Allerdings wird mit der Verschmälerung der Verdünnungskurve auch die Anfälligkeit des Verfahrens gegenüber Herzrhythmusstörungen größer.

Die Integration bis 2/3 und Flächenkorrektur mit dem empirisch gewonnenen Faktor 1,72 ist durch technischen Fortschritt überholt. Diese Methode wurde früher von Fischer realisiert (Nachteile: vgl. Ergebnisse Tab. 13.4 und Abschn. 14.3).

Vor allem für die Densitometrie wurden verschiedene Extrapolationsverfahren entwickelt. Diese stellen alle im Prinzip Modifikationen der manuellen Stewart-Hamilton-Technik dar, die sich für den automatischen Betrieb eignen. Waters Instr. untersucht die Kurve im Bereich zwischen 75 und 45% des Abfalls vom Maximalwert auf exponentielles Verhalten. Fällt die Prüfung positiv aus, wird das Herzzeitvolumen aus der extrapolierten Gesamtfläche berechnet. Im anderen Fall wird "Kurve nicht annehmbar" angezeigt. Den Bereich von 75 bis 45% betrachtet ebenfalls

Gilford Instr. für die Extrapolation, während Columbus Instr. die Zeit für den Abfall von 83,4 auf 36,7% bzw. von 83,4 auf 49% mißt und damit T bzw. T/2 erhält (T= Zeitkonstante des exponentiellen Abfalls). Das auf dem Gerät von Schwarzer alternativ wählbare Verfahren (neben dem Schwellwertverfahren) extrapoliert über den Bereich von 75 bis 55% hinaus. Voraussetzung für jede dieser Extrapolationsarten ist, daß die rezirkulationsfreie Fläche dann richtig bestimmt wird, wenn ein innerhalb des betrachteten Bereiches der Kurve angenähert exponentiell fallender Abschnitt in Richtung der Zeitachse verlängert wird.

Schließlich gibt es kontinuierlich arbeitende Methoden, wobei jedem Punkt der Verdünnungskurve (sinnvollerweise nur des abfallenden Schenkels) ein berechneter Herzzeitvolumenwert zugeordnet wird. Werden die Verdünnungskurve und das Herzzeitvolumen übereinander gezeichnet oder auf einem Oscilloscopen abgebildet, so kann der Benutzer selbst entscheiden, welches Ergebnis zu welchem Zeitpunkt er für richtig hält. Bei den Integrationsverfahren bietet beispielsweise Kimray die Möglichkeit des Mitschreibens des Herzzeitvolumens als Zeitfunktion während bei den Extrapolationsverfahren Lexington Instr. jedem Punkt der Verdünnungskurve ein extrapoliertes HZV zuordnet. Ab etwa 50% einer rezirkulationsfreien Kurve wird der HZV-Verlauf fast horizontal (leicht steigend). Das deckt sich übrigens mit der Theorie über die Gauss'sche Natur der Kurven. Der Horizontalwert vor Eintreffen der Rezirkulation stellt nun den richtigen HZV-Wert dar.

Einige Veröffentlichungen befassen sich mit dem Vergleich der Computer-Ergebnisse mit der manuellen Stewart-Hamilton-Technik: BENCHIMOL et al. (1965), SINCLAIR et al. (1965), DALBY et al. (1967), GLASSMAN et al. (1967), LEIGHTON und CZEKAJEWSKI (1971). TAYLOR et al. (1967) verglichen die manuelle Technik mit den

Ergebnissen der Computer der Firmen Gilford, Lexington und Sanborn und stellten eine Variation der verschiedenen Ergebnisse zwischen 1 und 7% fest. Keiner der Computer korrelierte signifikant besser mit der manuellen Technik als die anderen. Auch hinsichtlich der Störanfälligkeit (Drift der Nulllinie, Rückströmung an der Klappe, Herzrhythmusstörungen) erwiesen sich alle Computer gleichwertig.

Liste der Firmen und Geräte:

Columbus Instruments, CO-Computer, Columbus, Ohio, USA
Edwards Lab., Model 9500, Santa Ana, California, USA
Fa. Fischer, Typ HZV BN 6560, Göttingen, BRD
Gilford Instruments, Model 104-A, Inc., Oberlin, Ohio, USA
Kimray Med. Ass., Model 2000, Oklahoma City, Oklahoma, USA
Lexington Instruments, CO-Computer, Waltham, Massachusetts, USA
Fa. Schwarzer, CO-Computer, München, BRD
Waters Instruments, Model CO-4, Inc., Rochester, Minnesota, USA

6 Numerische Darstellung ausgewählter Berechnungsverfahren

Von der Fülle der möglichen und zum Teil praktisch angewandten Verfahren (vgl. Abschnitt 5) zur Flächenberechnung bei der Verdünnungsmethode werden in diesem Kapitel einige herausgegriffen. Dabei wird auch die Realisierbarkeit an dem zur Verfügung stehenden Rechner berücksichtigt. Bei der Besprechung der einzelnen Verfahren wird neben der exakten numerischen Formulierung auch der Versuch unternommen, die Vor- und Nachteile aus theoretischer Sicht plausibel zu machen.

6.1 Berechnung des HZV über den Mittelwert bei allen Integrations- und Extrapolationsverfahren

Die Integration stellt sich numerisch betrachtet als eine Mittelwertbildung dar. Der Begriff des Mittelwertes wird auch für solche Verfahren angewandt, die integrieren und extrapolieren. Der Gesamtmittelwert ist dann gleich der Summe aus den bei der Integration und bei der Extrapolation gewonnenen Mittelwerten. Aus jedem Gesamtmittelwert ergibt sich nach Abschnitt 7 ein zugehöriges Herzzeitvolumen. Im einzelnen gelten folgende Bezeichnungen:

$P(i)$ = Meßpunkt (abhängig von i , mit $1 \leq i \leq n$)

n = Anzahl der pro Kurve aufgenommenen Meßpunkte

P_0 = Anfangswert = $\frac{1}{10} (P(1)+P(2)+P(3)+ \dots +P(10))$

P_n = Endwert = $\frac{1}{10} (P(n-9)+P(n-8)+P(n-7)+ \dots +P(n))$

M = Mittelwert = $\frac{\text{Fläche (eventuell korrigiert)}}{n \cdot t}$

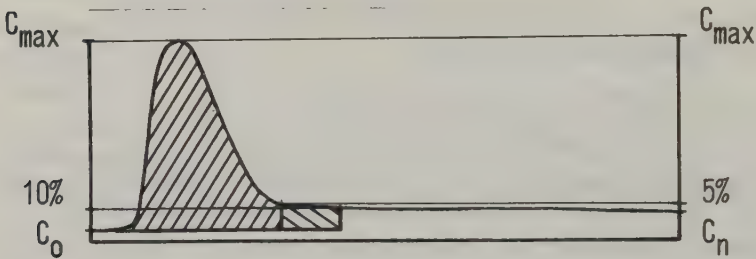
t = Zeitlicher Abstand zwischen 2 benachbarten Meßpunkten

6.2 Integration über 25 Sekunden

Die dem HZV proportionale Fläche wird durch einfache Integration über 25 Sekunden gewonnen. Der Mittelwert M ist gleich dem arithmetischen Mittel aller Kurvenpunkte. Dieser Mittelwert muß noch um den Anfangswert P_0 vermindert werden:

$$M = \frac{1}{n} \cdot (P(1)+P(2)+P(3)+\dots+P(n)) - P_0.$$

6.3 Schwellwertverfahren (10% der Differenz Maximum - Anfangswert oder 5% von Maximum - Endwert)



Es wird nur bis zum Erreichen einer Schwelle integriert und die übrige Fläche vernachlässigt. Wie aus der Skizze ersichtlich ist, bezieht sich der Schwellwert entweder auf den Anfangs- oder auf den Endteil der Verdünnungskurve. Die numerische Berechnung ergibt sich wie folgt:

10%-Schwellwertverfahren

Bei $P(i_{10})$ liege die Kurve noch gerade oberhalb der 10%-Linie. Nur für die Kurvenpunkte, die zur Mittelung herangezogen werden, wird die Basislinie korrigiert. Daraus folgt für den Mittelwert

$$M = \frac{1}{n} \cdot (P(1)+P(2)+P(3)+\dots+P(i_{10}) - P_0 \cdot i_{10}).$$

5%-Schwellwertverfahren

Bei $P(i_5)$ liege die Kurve noch gerade oberhalb der 5%-Linie. Analog zu oben folgt

$$M = \frac{1}{n} \cdot (P(1)+P(2)+P(3)+\dots+P(i_5) - P_n \cdot i_5).$$

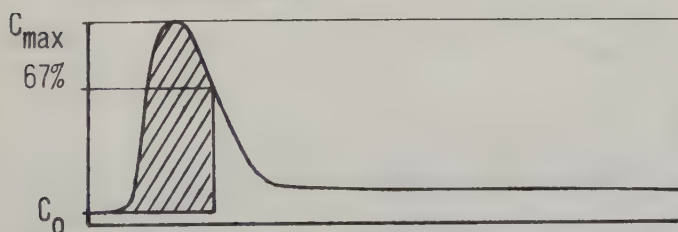
6.4 Dreiecksverfahren



Von der durch Integration über 25 Sekunden gewonnenen Fläche wird zur Korrektur die Dreiecksfläche $\frac{1}{2} (c_n - c_0) \cdot 25 \text{ sec}$ abgezogen. Eine zusätzliche Korrektur erfolgt wie beim Integrationsverfahren um $-c_0 \cdot 25 \text{ sec}$. Die Gesamtkorrekturfläche beträgt also $-\frac{1}{2} (c_0 + c_n) \cdot 25 \text{ sec}$. Damit wird der Mittelwert zu

$$M = \frac{1}{n} \cdot (P(1) + P(2) + P(3) + \dots + P(n)) - \frac{1}{2} \cdot (P_0 + P_n).$$

6.5 Extrapolation durch Flächenverhältnissfaktor nach Integration bis 67 Prozent

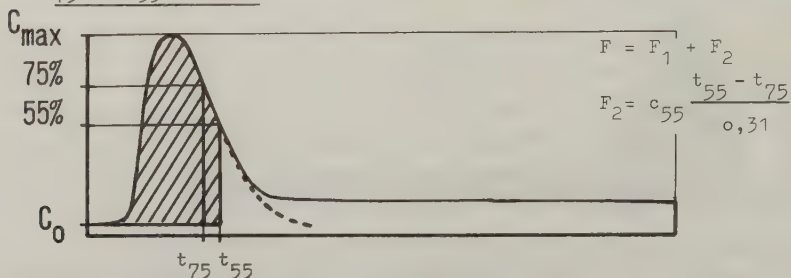


$$F = F_1 \cdot 1,72$$

Es wird nur bis zum Erreichen des Schwellwertes von $\frac{2}{3}$ integriert. Die bis hierher erhaltene Fläche muß mit einem Flächenverhältnissfaktor multipliziert werden, um die Gesamtfläche zu erhalten, die für die Berechnung des Herzzeitvolumens zugrunde gelegt wird ($F = 1,72 \cdot F_1$). Die Berechtigung für die Wahl dieses Faktors leitet sich aus Thermodilutions-Tierexperimenten von SLAMA und PIIPER (1963) ab. Die numerische Berechnung ergibt sich nun wie folgt, wenn die Meßkurve bei $P(i_{67})$ gerade unterhalb oder auf der 67%-Linie ($\frac{2}{3} \approx 67\%$) liege:

$$M = \frac{1,72}{n} \cdot (P(1) + P(2) + P(3) + \dots + P(i_{67}) - i_{67} \cdot P_0).$$

6.6 Extrapolation durch Ermittlung der Zeitdifferenz zwischen 75 und 55 Prozent



Dieses Verfahren extrapoliert exponentiell. Die in die Skizze gestrichelt eingetragene extrapolierte Exponentialkurve (und damit indirekt die extrapolierte Fläche F_2) wird auf Grund der Zeitdifferenz für den Abfall von 75 auf 55 Prozent berechnet. Die bis zum 55-Prozent-Zeitpunkt ermittelte Fläche sei F_1 . Die Gesamtfläche F ist dann

$$F = F_1 + F_2 .$$

Ab 75 Prozent wird ein exponentieller Verlauf angenommen. Damit ergibt sich für die Zeitkonstante T

$$\frac{0,75}{0,55} = \text{EXP} \left(\frac{t_{55} - t_{75}}{T} \right)$$

oder

$$T = \frac{t_{55} - t_{75}}{0,31} .$$

Mit $t_1 = t_{55}$ folgt aus dem exponentiellen Verlauf für F_2

$$F_2 = \int_{t_1=0}^{\infty} c_{\max} \cdot 0,55 \cdot \text{EXP} \left(-\frac{t_1}{T} \right) = c_{\max} \cdot 0,55 \cdot T .$$

Mit der Formel für T wird daraus

$$F_2 = c_{\max} \cdot \frac{0,55}{0,31} \cdot (t_{55} - t_{75}) .$$

Numerisch wurde dieses Verfahren folgendermaßen optimiert:

Bei i_{75} und bei i_{55} liegen die Meßpunkte gerade unterhalb oder auf der 75- und 55-Prozent-Linie. Weil bei der an festen Punkten vorgegebenen Meßkurve das Verhältnis nicht exakt $0,75/0,55$

sein kann, bedarf die oben abgeleitete Formel eines Korrekturfaktors. Die Gleichung wird dann zweckmäßigerweise so formuliert:

$$\frac{0,75}{0,55} \cdot (1 + \Delta x) = \frac{P(i_{75})}{P(i_{55})} = \text{EXP} \left(\frac{i_{55} - i_{75}}{T} \right).$$

In dieser Formel müssen $P(i_{75})$ und $P(i_{55})$ nicht exakt 75 und 55 Prozent sein. Das Logarithmieren dieser Gleichung ergibt unter Berücksichtigung der Näherungsformel $\ln(1 + \Delta x) = \Delta x$

$$\frac{i_{55} - i_{75}}{T} = 0,31 + \Delta x.$$

Für den extrapolierten Mittelwert M_2 folgt in Analogie zur Formel für F_2

$$M_2 = \frac{P(i_{55}) + P(i_{55}+1)}{2} \cdot \frac{T}{n} = \frac{P(i_{55}) + P(i_{55}+1)}{2 \cdot n} \cdot \frac{i_{55} - i_{75}}{0,31 + \Delta x}$$

mit

$$\Delta x = \frac{P(i_{75}) \cdot 0,55}{P(i_{55}) \cdot 0,75} - 1.$$

Der bis i_{55} erhaltene Mittelwert lautet

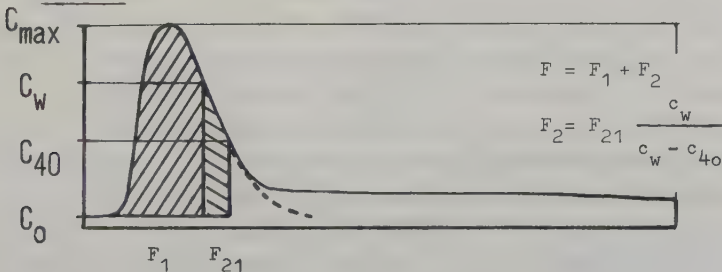
$$M_1 = \frac{1}{n} \cdot (P(1) + P(2) + P(3) + \dots + P(i_{55}) - i_{55} \cdot P_0).$$

Schließlich ergibt sich der Gesamtmittelwert M zu

$$M = M_1 + M_2.$$

6.7 Extrapolation durch Integration vom Wendepunkt bis 40

Prozent



Zwischen dem Wendepunkt der Meßkurve und der 40-Prozent-Schwelle wird ein exponentieller Verlauf angenommen. Die ab dem Wendepunkt zu extrapolierende Gesamtfläche F_2 berechnet sich dann aus der zwischen den beiden Punkten liegenden Teilfläche F_{21} und den Konzentrationen an den beiden Punkten.

Die bis zum Wendepunkt erhaltene Fläche sei F_1 . Die Gesamtfläche F ist dann

$$F = F_1 + F_2 = F_1 + F_{21} + F_{22}.$$

Ab dem Wendepunkt $t = t_w$ gelte

$$c(t) = c(t_w) \cdot \exp\left(-\frac{t - t_w}{T}\right).$$

Dann folgt für die Fläche F_{21} :

$$F_{21} = \int_{t_w}^{t_{40}} c(t_w) \cdot \exp\left(-\frac{t - t_w}{T}\right) dt = T \cdot c(t_w) \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{t - t_w}{T}\right)\right).$$

Durch Einsetzen der Formel für $c(t)$ erhält man

$$F_{21} = T \cdot c(t_w) \cdot \left(1 - \frac{c(t_{40})}{c(t_w)}\right).$$

Diese Formel wird nach der Zeitkonstanten T aufgelöst

$$T = \frac{F_{21}}{c(t_w) - c(t_{40})}.$$

Da die gesamte Fläche $F_2 = F_{21} + F_{22}$ unter einer Exponentialkurve mit der Zeitkonstanten T liegen soll, ergibt sich

$$F_2 = c(t_w) \cdot T = \frac{c(t_w)}{c(t_w) - c(t_{40})} \cdot F_{21}.$$

Es ergibt sich folgendes optimierte numerische Verfahren: Zunächst werden die Differenzen $P(i-1) - P(i+1)$ gebildet und das i_w gesucht, für das diese Differenz ein Maximum hat. Bei gleichen Differenzen wird der linke Wert genommen. Bei i_{40} liegt die Meßkurve gerade noch unterhalb oder auf der 40-Prozent-Linie. Bis zu $i_w - 1$ wird der Teilmittelwert ermittelt

$$M_1 = \frac{1}{n} \cdot (P(1) + P(2) + P(3) + \dots + P(i_w - 1) - (i_w - 1) \cdot P_0).$$

Für den extrapolierten Mittelwert M_2 gilt in Analogie zu F_2 , wenn die Summe S der Fläche F_{21} entspricht

$$M_2 = S \cdot \frac{P(i_w - 1) + P(i_w) - 2 \cdot P_o}{P(i_w - 1) + P(i_w) - P(i_{40}) - P(i_{40} + 1)}.$$

Die Summe S wird ab dem Wendepunkt bis zum 40-Prozent-Wert gebildet

$$S = \frac{1}{n} \cdot (P(i_w) + P(i_w + 1) + \dots + P(i_{40}) - (i_{40} - i_w + 1) \cdot P_o).$$

Schließlich wird der Gesamtmittelwert M berechnet

$$M = M_1 + M_2.$$

6.8 Extrapolation durch Differentiation

Diese Methode beruht darauf, die graphische halblogarithmische Extrapolation zu automatisieren. Die Voraussetzungen für die Meßkurve und die Skizze von Abschnitt 6.7 sind auch hier gültig. Hier wird dann für die Zeitachse die Substitution $t_1 = -(t - t_{40})$ durchgeführt. Die anzunähernde exponentielle Kurve zeigt nun die Abhängigkeit $c_e(t_1) = c_e(0) \cdot \exp(t_1/T)$. $c(t)$ sei die Meßkurve, die durch Zeitverschiebung und Zeitumkehr transformiert wird in $c(t_1)$. Der Logarithmus läßt sich mathematisch umformen:

$$\ln\left(\frac{c(t_1)}{c(0)}\right) = \int_0^{t_1} \frac{dc}{c} \approx \sum_0^{t_1} \frac{\Delta c}{c} = z(t_1)$$

Nachdem man für alle gegebenen Meßpunkte den Ausdruck $z(t_1)$ berechnet hat, läßt sich für die Funktion $z(t_1)$ eine Regressionsgerade (minimales Fehlerquadrat) $z_r(t_1)$ bestimmen

$$z_r(t_1) = B \cdot t_1 + A = \ln\left(\frac{c_r(t_1)}{c(0)}\right).$$

Die Rücktransformation der Regressionsgeraden in den Zeitbereich ergibt mit der Näherung $e^A \approx 1 + A + \frac{1}{2}A^2$ (für kleine A)

$$c_r(t) = c(t_1=0) \cdot (1 + A + \frac{1}{2}A^2) \cdot \exp(B \cdot t_1) = c_e(t).$$

Die anzunähernde Exponentialfunktion $c_e(t_1)$ ist nun gefunden.

Aus ihren beiden Parametern errechnet sich die Fläche zu

$$F_2 = c_e(0) \cdot T = c(t_1=0) \cdot (1 + A + \frac{1}{2}A^2)/B.$$

7 Realisierung der Berechnungsverfahren am Computer

Das zur Verfügung stehende Computer-System[§] ermöglicht eine Übernahme von Meßwerten über einen Zeitraum von maximal 25 Sekunden. Als Abtastintervall wurde 64 Millisekunden gewählt. Insgesamt werden pro Meßkurve 375 Meßpunkte aufgenommen. Aus diesen Punkten werden nach den in Abschnitt 6 dargestellten Verfahren Mittelwerte gebildet. Für jeden dieser Mittelwerte wird danach das zugehörige Herzminutenvolumen berechnet.

7.1 Berechnung des Herzzeitvolumens aus dem Mittelwert

In die Herzzeitvolumenformeln nach Abschnitt 2.1 und 2.2 geht die Fläche ein. Diese Fläche ist gleich dem Integral der Amplitude über die Zeit. Bei einer abgetasteten Kurve tritt an die Stelle des Integrals die Summe

$$\text{Fläche} = \text{Abtastzeit} \cdot \sum \text{Amplitude}$$

Der Mittelwert ist definiert als mittlere Amplitude während des Zeitintervalls von $n=375$ Meßpunkten. In Abhängigkeit vom Mittelwert stellt sich die Fläche dar als

$$\text{Fläche} = \text{Abtastzeit} \cdot n \cdot \text{Mittelwert} = 64 \text{ msec} \cdot 375 \cdot M$$

Die Kälteverdünnungsformel (Gl. 2.4) lautet

$$\text{HZV} = \frac{1,08 \cdot V_i \cdot (T_b - T_i)}{\text{Fläche} (= \text{Temperatur mal Zeit})}$$

Der Rechner speichert $\sqrt{2}$ Volt als Zahl 127. Der Ausgang des Temperaturmeßverstärkers^{§§} ist geeicht auf $1V/^{\circ}\text{C}$. Damit wird der Eichfaktor f , mit dem der Zahlenwert des Mittelwertes M noch zu multiplizieren ist, $f=1,414^{\circ}\text{C}/127$. Nun läßt sich die Zahlenwertgleichung für das Herzminutenvolumen HMV angeben, nach der

§ SIMON System, 404/3, Siemens, Erlangen, BRD

§§ Model 9500, Edwards Lab., Santa Ana, California, USA

der Computer rechnet

$$HMV = \frac{V_i \cdot (T_b - T_i)}{M} \cdot 2425 .$$

Wenn das injizierte Volumen V_i in ml, die Temperaturdifferenz zwischen Blut und Injektat $T_b - T_i$ in $0,1^\circ\text{C}$ und der Mittelwert als $M = (\text{Mittel der gespeicherten Zahlen}) \cdot 1000$ angegeben wird, dann erhält man das Herzminutenvolumen HMV in $0,01 \text{ l/min}$ (100 entspricht 1 l/min).

Analog umgewandelt wird die Farbstoffverdünnungsformel (Gl. 2.3)

$$HMV = \frac{V_i \cdot c_i}{\text{Fläche (=Farbstoffkonzentration mal Zeit)}} .$$

Der Ausgang des Faseroptikmeßverstärkers^S ist geeicht auf $1V / 40 \frac{\text{mV}}{1}$. Daher wird der Eichfaktor hier $f = 1,414 \cdot \frac{40}{127} \frac{\text{mV}}{1}$. Schließlich lautet die Zahlenwertgleichung

$$HMV = \frac{V_i \cdot c_i}{M} \cdot 5614 .$$

Wird das injizierte Volumen V_i in ml, die Farbstoffkonzentration in $0,1 \text{ mg/ml}$ und der Mittelwert als $M = (\text{Mittel der gespeicherten Zahlen}) \cdot 1000$ angegeben, dann erhält man das Herzminutenvolumen wieder in $0,01 \text{ l/min}$.

7.2 Übersicht über das integrierte Programmsystem während der Versuchsphase

Neben der Berechnung der Herzzeitvolumina nach den verschiedenen Methoden hat das Programmsystem folgende Aufgaben: Aufnahme oder Löschen von Verdünnungskurven sowie die Abbildung der Kurven auf dem Monitor-Bildschirm, Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Herzminutenvolumina oder Darstellung der HMV-Korrelationen auf dem Monitor-Bildschirm und schließlich

Ausdrucken der zeitlichen Verläufe oder Korrelationen auf dem Bedienungsblattschreiber. Die Programme greifen dabei so ineinander, daß der Anwender nur ein Minimum an Eingaben machen muß. Die meiste Information wird von einem Programm direkt an das andere übergeben. Dadurch ist die Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Auswertung minimisiert worden. Abbildung 7.1 zeigt dieses Ineinandergreifen und auch die normale Reihenfolge im Schema. Jeder hier eingezeichnete Kasten entspricht einem Programm. Am Ende jedes Programms muß man die Entscheidung treffen, ob man in ein anderes Programm springen will. Abbildung 7.2 zeigt schematisch die manuellen Eingriffe, die zu verschiedenen Zeiten nötig sind, um die Verdünnungskurven aufzunehmen und auszuwerten. Neben den Parametereingaben (z.B. Injektionsvolumen) sind Entscheidungen zu treffen (z.B. Wahl zwischen Temperatur- und Farbstoffverdünnung). Die verschiedenen Verzweigungsmöglichkeiten sind in der Abbildung gestrichelt angedeutet.

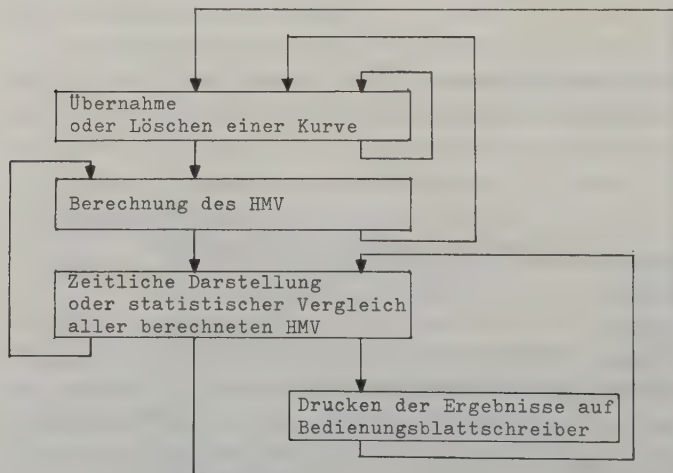


Abb. 7.1 Schema des Ineinandergreifens der 4 Programme

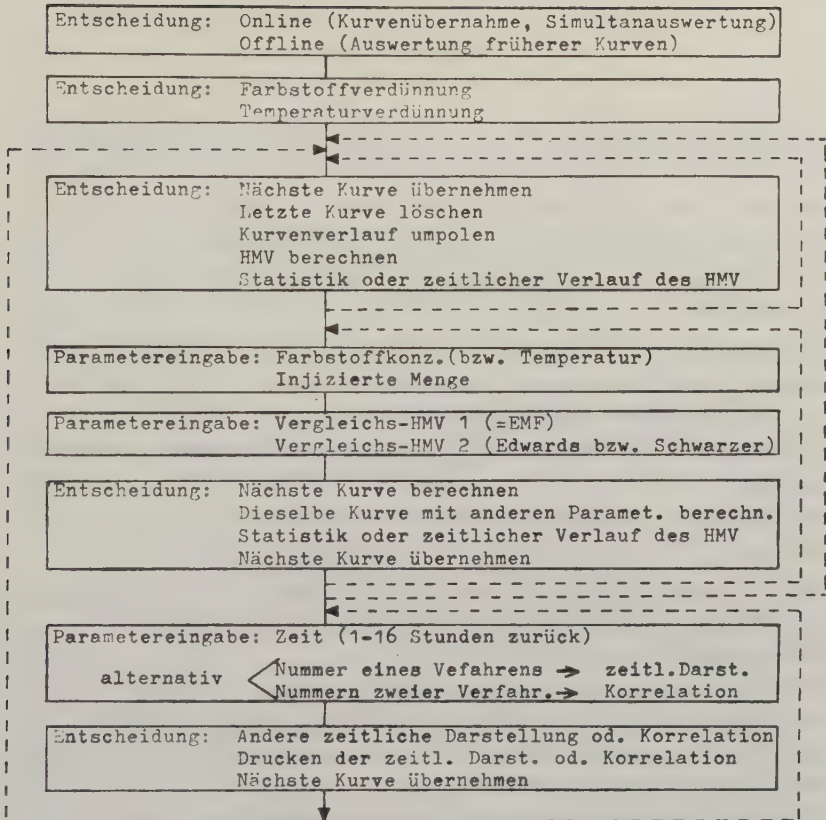


Abb. 7.2 Manuelle Eingriffe bei der Übernahme und Auswertung von Verdünnungskurven. Gestrichelt: Verzweigungen zu anderen Programmen auf Grund entsprechender Entscheidung

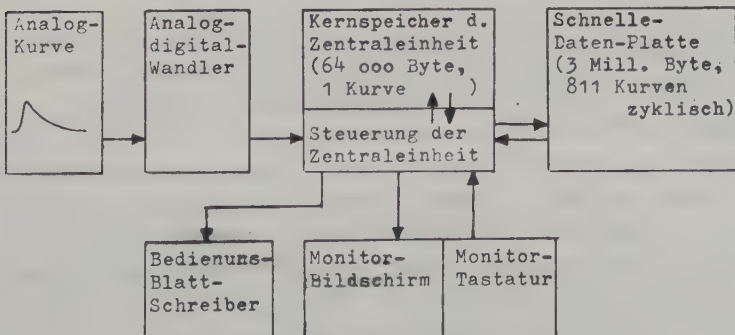


Abb. 7.3 Informations- und Steuerwege bei der Aufnahme und Bearbeitung von Verdünnungskurven

Rechner-Peripherie

Die Übernahme und Auswertung von Verdünnungskurven erfolgt durch den zentralen Rechner mit Hilfe der angeschlossenen peripheren Geräte (vgl. Abbildung 7.3). Folgende Vorgänge sind daran beteiligt:

1. Übernahme einer Verdünnungsmeßreihe über den Analog-Digital-Wandler in den Kernspeicher (Dauer ca. 25 sec).
2. Abbildung der Kurve auf dem Monitor-Bildschirm.
3. Übertragung der Kurve aus dem Kernspeicher in den Plattenspeicher.
4. Zurückschreiben der Kurve vom Plattenspeicher in den Kernspeicher.
5. Berechnung des HMV mit Hilfe der 375 Kurvenpunkte und der 2 vorher am Monitor eingegebenen Parameter nach verschiedenen Methoden (Dauer ca. 10 sec).
6. Abspeichern der 6 eigenen Berechnungen zusammen mit 2 Vergleichs-HMV, der Kennung als Farbstoff- oder Temperaturkurve sowie der 2 eingegebenen Parameter auf dem Plattenspeicher bei der betreffenden Kurve.
7. Übertragen aller Ergebnisse und Vergleichsergebnisse, die während der gewählten Zeit vorliegen, vom Plattenspeicher in den Kernspeicher (Dauer ca. 1 bis maximal 20 sec).
8. Korrelation oder Darstellung als Zeitfunktion der in den Kernspeicher geschriebenen HMV's nach verschiedenen Kriterien. Ergebnis auf dem Monitor-Bildschirm.
9. wie 8., jedoch Ausdruck auf dem Bedienungsblattschreiber (Dauer ca. 2 min).

8 Beschreibung des Glättungsverfahrens und seine theoretische Beurteilung

Bei einem Glättungsschritt wird jeder Punkt der geglätteten Kurve $P_{\text{neu}}(i)$ aus dem entsprechenden Punkt der Meßkurve $P_{\text{alt}}(i)$ sowie dem rechts und links benachbarten Wert $P_{\text{alt}}(i+1)$ und $P_{\text{alt}}(i-1)$ berechnet

$$P_{\text{neu}}(i) = \frac{1}{4} \cdot P_{\text{alt}}(i-1) + \frac{1}{2} \cdot P_{\text{alt}}(i) + \frac{1}{4} \cdot P_{\text{alt}}(i+1) .$$

Dies wird für $i=2$ bis 374 durchgeführt. An den Grenzen ($i=1$ und $i=375$) wird das arithmetische Mittel aus dem letzten und vorletzten Wert genommen:

$$P_{\text{neu}}(1) = \frac{1}{2} \cdot (P_{\text{alt}}(1) + P_{\text{alt}}(2)) ,$$

$$P_{\text{neu}}(375) = \frac{1}{2} \cdot (P_{\text{alt}}(374) + P_{\text{alt}}(375)) .$$

Wird nun wieder $P_{\text{alt}}(i)$ für alle i gleich dem geglätteten $P_{\text{neu}}(i)$ gesetzt, so kann die schon geglättete Kurve nach dem gleichen Schema noch einmal geglättet werden. Sie ist nun zweifach geglättet. Das Glättungsverfahren, das zur Berechnung der Herzzeitvolumina angewendet wird, glättet die Meßkurve fünffach (5 Glättungsschritte).

Zur Veranschaulichung wird die Gesamtwirkung von 5 Glättungsschritten auf eine Impuls- und auf eine Sprung-Funktion graphisch dargestellt. Der Sprung und der Impuls liegen vorher bei der Zeit $t=0$. Nach 5 Glättungsschritten ist aus der Impulsfunktion eine Gauss'sche Normalverteilung und aus der Sprungfunktion ein Gauss'sches Wahrscheinlichkeitsintegral entstanden. Aus Abbildung 8.1 ist ersichtlich, daß beide Kurven bei etwa plus oder minus 0,256 sec abgeklungen sind. Daraus läßt sich folgern, daß ein Abschnitt der Meßkurve mit geringerer Steigung durch die Glättung nicht verändert wird, und daß sich eine Rezirkulation rückwärts in größerem Abstand als 0,256 sec nicht auswirkt. Außerdem bleibt die Gesamtfläche unter der Kurve vor und nach der Glättung gleich.

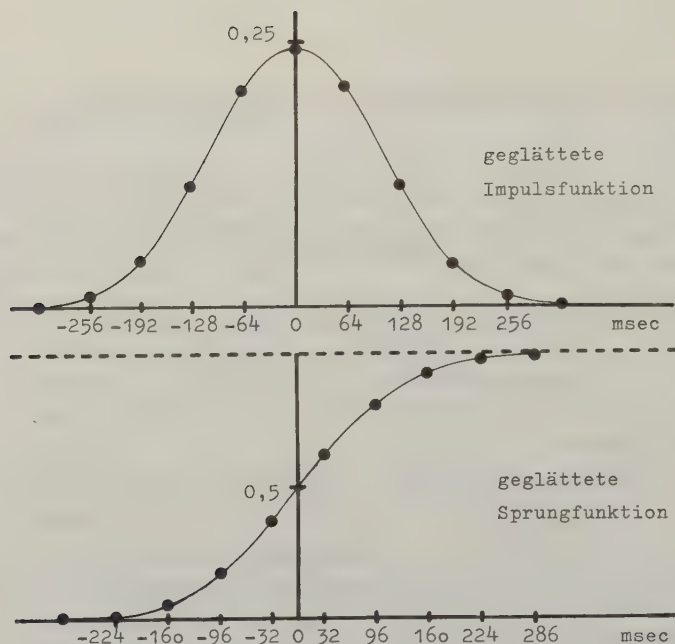


Abb. 8.1 Anwendung des Glättungsverfahrens (5 Glättungsschritte) bei einer Impuls- und einer Sprungfunktion

Eine vom Computer 50 mal geglättete Impulsfunktion (ein Wert =100 und alle anderen Werte =0 gesetzt) ist in Abbildung 9.2 dargestellt. Die resultierende Gauss'sche Normalverteilung ist etwa viermal so breit wie die nach 5 Glättungsschritten erhaltene.

9 Prüfung der Berechnungs- und Glättungsprogramme durch Simulation von Kurven am Computer

Da jede der aufgenommenen Verdünnungskurven individuelle Eigenschaften hat, lassen sich Aussagen über die Güte von Berechnungsverfahren nur mit Hilfe der statistischen Auswertung von vielen Meßkurven machen. Darüberhinaus ist es interessant, die Verfahren mit Hilfe einer mathematisch glatten, gewissermaßen statistisch gemittelten Testkurve zu prüfen. Eine asymmetrische Gauss'sche Modellkurve, eine Exponentialkurve und eine Gauss'sche Normalverteilung wurden simuliert.

Abbildung 9.1 zeigt die asymmetrische Gauss'sche Modellkurve. Die für diese Kurve berechneten HZV-Werte sind in Tabelle 9.1 in Abhängigkeit von der Zahl der Glättungsschritte aufgeführt. Da die Kurve für kleine und große Zeiten null durchläuft, gibt der Integrationswert das "HZV" am besten wieder (Sollwert). In der Tabelle sind die Abweichungen gegenüber diesem Sollwert in Prozent angegeben. Ein Fehler der Extrapolationsverfahren ist zu erwarten, weil die Modellkurve nicht oder höchstens angenähert exponentiell abfällt.

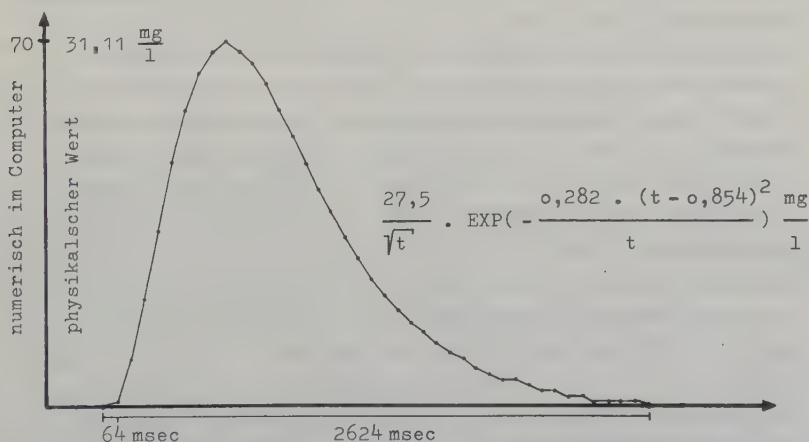


Abb. 9.1 Graphische Darstellung der Gauss'schen Modellkurve

Zahl der Glättungs-schritte	aus Formel (4.22) berechnet	Inte-gra-tion	Schwell-wert	Drei-eck	Extra-polat. 67%	Extra-polat. 55%	Extra-polat. Wendp.	Diffe-renz. Verf.
ohne Glättung	517 -0,4%	519 -	534 +2,9%	519 -	408 -21,4%	482 -7,1%	495 -4,6%	491 -5,4%
5 (Standard)		519 -	535 +3,1%	519 -	411 -20,8%	488 -6%	495 -4,6%	542 +4,4%
50		519 -	528 +1,73%	519 -	386 -25,6%	481 -7,3%	496 -4,43%	

Tab. 9.1 Aus der Gauss'schen Modellkurve berechnete Herzminutenvolumina

Es fällt auf, daß das Differentiationsverfahren sehr empfindlich und das Wendepunktverfahren sehr unempfindlich auf die Glättung reagieren, obwohl beide Verfahren mit den gleichen Grenzen (vom Wendepunkt bis 40%) arbeiten. Schon hier zeigt sich also, daß das Differentiationsverfahren praktisch unbrauchbar ist. Die Ergebnisse des Integrations- und des Dreiecksverfahrens stimmen hier überein, da die Kurve bei 25 Sekunden entlang der Nulllinie läuft. Das Schwellwertverfahren (10%) liefert ein um etwa 3% zu großes Herzzeitvolumen, da die Fläche rechts von der Schwelle verloren geht. Bei dem 67-Prozent-Extrapolationsverfahren stimmt hier der empirisch definierte Eichfaktor nicht. Bei der Gauss'schen Modellkurve liegt daher das Ergebnis um ca. 20% zu niedrig. Auch die übrigen Extrapolationsverfahren zeigen etwas zu niedrige Ergebnisse, weil nach Abschnitt 4.4 jede extrapolierte Kurve oberhalb der Gauss'schen Modellkurve verlaufen muß und damit die extrapolierte Fläche zu groß wird. Dieser Effekt ist bei der Extrapolation in hohen Kurvenbereichen größer als bei der Extrapolation in niedrigen Bereichen. Deshalb ist der Fehler beim 55-Prozent-Extrapolationsverfahren (-7% bzw. -6%) größer als beim Wendepunktverfahren (-4,5%), da dieses erst ab 40% extrapoliert. Mit den Korrekturfaktoren aus Abschnitt 4.5 (10%: 1,045, 67%: 1,38) ergäbe sich beim Schwellwert $535/1,045=511$ und bei der 67%-Extrapolation $411 \cdot 1,72/1,38=513$. Die Ergebnisse stimmten dann etwa mit dem Sollwert (Integration) überein.

Um die absolute Richtigkeit der berechneten Herzzeitvolumina zu prüfen, wurde es auch nach Formel (4.22) berechnet. Nach dieser Formel gilt

$$F = A \cdot \sqrt{\pi \cdot K'} = 27,5 \cdot \sqrt{\frac{\pi}{2,815}} = 29 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \text{ sec}.$$

Die Parameter ergeben sich aus der in Abbildung 9.1 eingetragenen Kurvenformel. Aus der Fläche F und der Indikatormenge m folgt nun das Herzminutenvolumen

$$\text{HMV} = \frac{m}{F} = \frac{2,5 \text{ mg} \cdot 1 \cdot 60 \text{ sec}}{29 \text{ mg} \cdot \text{sec} \cdot \text{min}} = 5,17 \frac{1}{\text{min}}.$$

Dieser Wert deckt sich praktisch mit dem Wert $5,19 \frac{1}{\text{min}}$, den der Computer nach Eingabe der Parameter (Farbstoffkonzentration = $2,5 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ und injizierte Menge = 1 ml) im Integrationsverfahren berechnet hat.

In analoger Weise wurde die exponentielle Modellkurve aus Abschnitt 3 von Hand eingegeben (Zahlenwerte: 10 mal 0, 95, 86, 78, 70, 64, 58, 52, 47, 43, 39, usw. 1, übrige Werte 0). Dies ist ungefähr eine fallende Exponentialkurve der Amplitude 100 und der Zeitkonstanten 10. Die Dimension erhält man, wenn man die Zeit mit 64 msec und die Amplitude mit dem Eichfaktor aus Abschnitt 7 multipliziert. Dann ergibt sich für die Fläche

$$F = \frac{1,414}{127} \cdot 40 \cdot 100 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 64 \cdot 10 \text{ msec}.$$

Bei einer injizierten Indikatormenge von 2,5 mg folgt für das Herzminutenvolumen

$$\text{HMV} = \frac{2,5 \cdot 6 \cdot 1,27}{0,64 \cdot 4 \cdot 1,414} = 5,26 \frac{1}{\text{min}}.$$

In Abhängigkeit von der Zahl der Glättungsschritte berechnet der Computer die in Tabelle 9.2 aufgeführten Werte. Die Ergebnisse der beiden echt extrapolierenden Verfahren (Extrapolation-55% und Wendepunkt) haben trotz der Grobheit der Abtastung nur einen Fehler von ca. -1% gegenüber der einfachen Integration.

Schließlich wurde eine Impulsfunktion in den Computer eingegeben (1 Wert etwa in der Mitte = 100 und alle übrigen Werte = 0

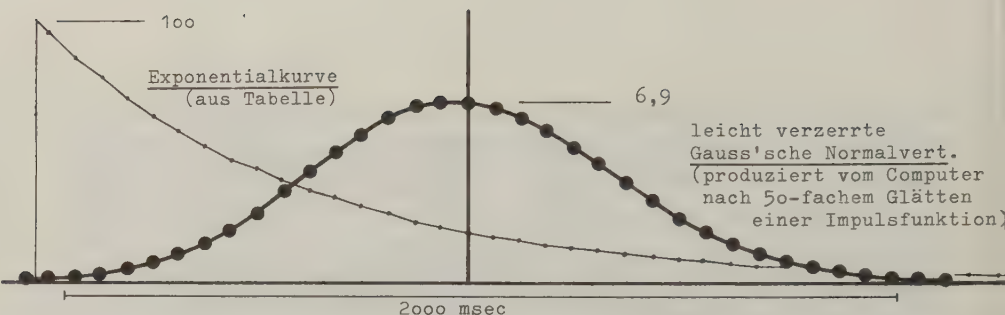


Abb. 9.2 Graphische Darstellung von 2 Kurven mit Abtastpunkten des Computers im Abstand von 64 msec

gesetzt). Nach 50 Glättungsschritten wird daraus eine angenäherte Gauss'sche Normalverteilung (vgl. Abbildung 9.2). Die für diese Normalverteilung berechneten Herzminutenvolumina sind ebenfalls in Tabelle 9.2 angegeben. Die relativen Ergebnisse im Vergleich zum Integrationsverfahren betragen beim Wendepunkt-, Extrapolation-55% und beim Schwellwert-Verfahren: -4,55%, -8,55% und +1,33%. Die entsprechenden Ergebnisse liegen bei der Gauss'schen Modellkurve ohne Glättung (Tabelle 9.1) um -4,6%, -7,1% und +2,9% höher. Die genannten Rechenverfahren verhalten sich also bei den beiden Kurvenformen ähnlich. Bei allen 3 Kurventypen (Gauss'sche Modellkurve, Exponentialkurve und Gauss'sche Normalverteilung) hat von 4 hier interessierenden Verfahren das Wendepunktverfahren die geringste Variation gegenüber dem Sollwert mit 3,65% (zwischen -0,95% und -4,6%).

	Zahl der Glättungs- schritte	manuell be- rechnet	Inte- gra- tion	Schwell- wert	Drei- eck	Extra- polat. 67%	Extra- polat. 55%	Extra- polat. wendp.
Expo- nen- tial- kurve	ohne Glättung	526 -0,19%	527 -	567 +7,6%	527 -	610 +15,8%	523 -0,76%	520 -1,33%
	5 (standard)		527 -	560 +6,27%	527 -	522 -0,95%	521 -1,14%	522 -0,95%
	50		527 -	544 +3,23%	527 -	427 -19%	507 -3,8%	512 -2,85%
Im- puls- funk- tion	5	526 -	526 -	529 +0,57%	526 -	335 -36,3%	503 -4,37%	0 -
	50 (Normal- verteil.)	526 -	526 -	533 +1,33%	526 -	368 -30%	481 -8,55%	502 -4,55%

Tab. 9.2 Aus der Exponentialkurve (oben) und der Gauss'schen Normalverteilung (unten) berechnete Herzminutenvolumina

10 Messung der Temperaturverdünnung mit dem Swan-Ganz-Katheter

Der von SWAN (et al. 1970, et al. 1972) beschriebene Thermo-dilutionskatheter wurde in der vorliegenden Arbeit für die Thermodilutionsmessungen verwendet. Dieser Katheter der Größe 7F hat einen aufblasbaren Ballon an seinem Ende und verfügt über 4 Lumina. Ein großes Lumen endet an der Spitze des Katheters zur Druckmessung. Das zweite Lumen endet 30 cm vor der Spitze. An dieser Stelle tritt die kalte Injektionsflüssigkeit in das Blut aus (vena cava sup. oder rechtes Herz). Ein weiteres Lumen dient zur Füllung und Entleerung des Ballons. Das letzte verbleibende Lumen enthält die Übertragungsleitungen zum Thermistor, der ca. 1 cm unterhalb der Katheterspitze angebracht ist (dort, wo der Ballon aufhört).

Der Katheter wird bei den Tierversuchen über die eröffnete Jugularvene eingeführt. Im rechten Vorhof wird der Ballon voll mit Luft aufgeblasen. Beim Weiterschieben des Katheters bemerkt man das Erreichen des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie an der typischen Form der registrierten Druckkurven. Zur Messung wird der Katheter immer in einem Pulmonalarterien-Ast plaziert.

Die Widerstandsänderung des Thermistors mit der Temperatur wird beschrieben durch die Beziehung (JAMES et al., 1965)

$$R_T = R_0 \cdot \text{EXP} \left(B \cdot \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) \right).$$

R_0 ist der Widerstand bei der Temperatur T_0 und R_T der Widerstand bei der Temperatur T . B ist eine Konstante. Mit Hilfe einer linearisierenden Elektronik kann man eine Temperaturproportionale Aussteuerung erreichen.

11 Messung der Farbstoffverdünnung mit dem Fiberoptikkatheter

Der hier verwendete Katheter weist einige Ähnlichkeiten mit dem in Abschnitt 10 beschriebenen Swan-Ganz-Katheter auf. Er stimmt mit diesem in der Größe überein (7F) und hat wie dieser ein Lumen für die Druckmessung sowie einen Ballon. Er besitzt afferente und efferente Faserfasern, die an der Katheterspitze enden, wo sie einzementiert, senkrecht zur Achse abgeschliffen und poliert sind.

Das Prinzip der Fiberoptikmethode wird von MOOK (et al., 1968, 1971) abgeleitet. Das Lambert-Beer'sche Gesetz beschreibt die Transmission von Licht durch eine Kuvette

$$C = \frac{1}{e \cdot d} \cdot \text{LOG} \left(\frac{I_{to}(L_m)}{I_t(L_m)} \right) \quad (11.1).$$

C ist die in der Flüssigkeit gelöste Farbstoffkonzentration, e der molare Extinktionskoeffizient, d die Schichtdicke der Kuvette, I_{to} ist die ohne Farbstoff durchgelassene Lichtintensität der Wellenlänge L_m und I_t die entsprechende Lichtintensität mit Farbstoff. Dieses Prinzip wird in der Densitometrie angewendet.

Bei der Fiberoptikmethode verläßt das Licht die afferenten Fasern an der Katheterspitze, wird vom Blut reflektiert und gelangt in das efferente Fiberoptikbündel. Dafür gilt die analoge Formel

$$C = K \cdot \left(\frac{I_{ro}(L_m)}{I_r(L_m)} - 1 \right) \quad (11.2).$$

K ist eine Konstante, I_{ro} die ohne Farbstoff reflektierte und wieder empfangene Lichtintensität und I_r die entsprechende Lichtintensität mit Farbstoff. Im Gegensatz zur Formel (11.1) ist (11.2) linear. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden

Formeln aber noch in einem sehr wesentlichen Punkt. I_{ro} kann im Gegensatz zu I_{to} nicht als konstant angesehen werden. Die unabhängig vom Farbstoff reflektierte Lichtintensität ändert sich während der Aufnahme der Verdünnungskurve infolge wechselnder Hb-Konzentrationen ständig. Deshalb ist die Formel (11.2) praktisch nicht brauchbar. Einen Ausweg erhält man, wenn man eine weitere Wellenlänge L_q einführt, bei der kein Licht absorbiert wird, bei der aber zu $I_{ro}(L_m)$ proportionale Schwankungen auftreten. $I_{ro}(L_m)$ kann dann ersetzt werden durch $I_r(L_q)$. (= bei der Wellenlänge L_q reflektierte Lichtintensität) und Formel (11.2) geht über in

$$C = K \cdot \left(\frac{I_r(L_q)}{I_r(L_m)} - 1 \right) \quad (11.3).$$

Näherungsweise sind diese Voraussetzungen bei $L_m = 800$ und $L_q = 900$ nm erfüllt.

12 Versuchsaufbau bei der Durchführung der Tierexperimente

Als Versuchstiere dienten Hunde mit einem Gewicht von 20 - 30 kg. In einer Pentobarbital-Na (Nembutal^R) Narkose erfolgte die endotracheale Intubation mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch. Zur Relaxierung wurde Succinylchlorid (Pantolax^R) gegeben. Eine Steigerung des Herzzeitvolumens wurde durch eine Aludrin-infusion, eine Senkung durch Aderlaß oder höhere Pentobarbital-dosierung erreicht. Die Swan-Ganz- bzw. Fiberoptik-Katheter wurden über die vena jugularis ext. eingeführt. Arterieller und zentralvenöser Druck wurden fortlaufend gemessen (flüssigkeitsgefüllte Katheter und Druckwandler) und auf einem Mehrkanalschreiber registriert.

Der Swan-Ganz-Katheter führte zu dem Edwards-Gerät (vgl. Abschn. 5), an dem die Integrationszeit (meist 25 sec), die injizierte Menge (fast immer 10 ml) und die Temperaturdifferenz (meist Zimmertemperatur minus rektal gemessener Körpertemperatur) eingestellt wurde. Da es in erster Linie auf den Vergleich aller computer-internen Verfahren untereinander ankam, wurde die Größe der Temperaturdifferenz nicht in der Statistik berücksichtigt: Alle internen Verfahren gehen von den gleichen Kurven aus und es interessiert lediglich, welche Verfahren die gegebenen Kurven am besten auswerten.

Der Fiberoptik-Katheter führte zum Schwarzer-Gerät (vgl. Abschn. 5), das auf "7% Schwellwert" eingestellt war. Lediglich 3 Messungen (Versuch Dye III) wurden mit der Einstellung "75 bis 55% Extrapolation" vorgenommen. Außerdem war an dem Gerät noch die injizierte Farbstoffmenge (Cardiogreen^R) einzustellen.

Von dem Edwards- bzw. Schwarzer-Gerät führte jeweils ein Analog-Kurvenausgang über einen A/D-Wandler und Multiplexer zum Digital-Computer, wo die Verdünnungskurven auf den Plattenspeicher aufgenommen wurden.

Als Vergleichsmessung wurde auch EMF (Prinzip der elektromagnetischen Induktion; vgl. Abschnitt 1) eingesetzt.

13 Vergleich von einzelnen gemessenen Kurven mit Idealkurven und Folgerungen daraus

Die Verdünnung eines stoßförmig injizierten Indikators erfolgt auf dem Wege zwischen Injektions- und Meßort sicher nicht exakt nach einer mathematischen Funktion. Auch bei demselben Individuum fällt jede Verdünnungskurve infolge unterschiedlicher Injektionsschnelligkeit, unterschiedlicher Herzaktion und Atmung, unterschiedlicher Rezirkulation sowie anderer wechselnder Einflüsse einzigartig aus. Gültige Aussagen über die Übereinstimmung zwischen mathematischem Modell und gemessenen Kurven können deshalb nur mit statistischen Mitteln gemacht werden. Die Darstellung ausgesuchter Verdünnungskurven zusammen mit ihren exponentiellen bzw. Gauss'schen Modellkurven hat demgegenüber einen mehr demonstrativen Charakter. Aus den Parametern der angenäherten Gauss'schen Kurve werden in Abschnitt 13.2 neben dem Herzzeitvolumen alle übrigen Größen des Modells wie Rohrdurchmesser oder Diffusionskonstante berechnet.

13.1 Vergleich mit Exponentialkurven

In Abbildung 13.1 werden 3 Verdünnungskurven im abfallenden Schenkel mit fallenden Exponentialkurven verglichen. Man erkennt leicht, daß die ersten beiden Kurven (Temperaturverdünnung) bis zum Erreichen eines Schwellwertes (Rezirkulation, Temperatúrausgleich) sehr gut mit den Exponentialkurven übereinstimmen, während die dritte Meßkurve (Farbstoffverdünnung) zwar bis auf null zurückgeht, aber um eine Exponentialkurve herum periodisch schwankt (Herzaktionen). Die erste Meßkurve ist übersteuert, was hier nicht stört, sondern im Gegenteil den Vorteil einer genaueren Auflösung des abfallenden Teils bietet. Zum Vergleich werden in Tabelle 13.1 die für die erste und zweite Kurve berechneten Herzzeitvolumina (HZV) mit und ohne Glättung

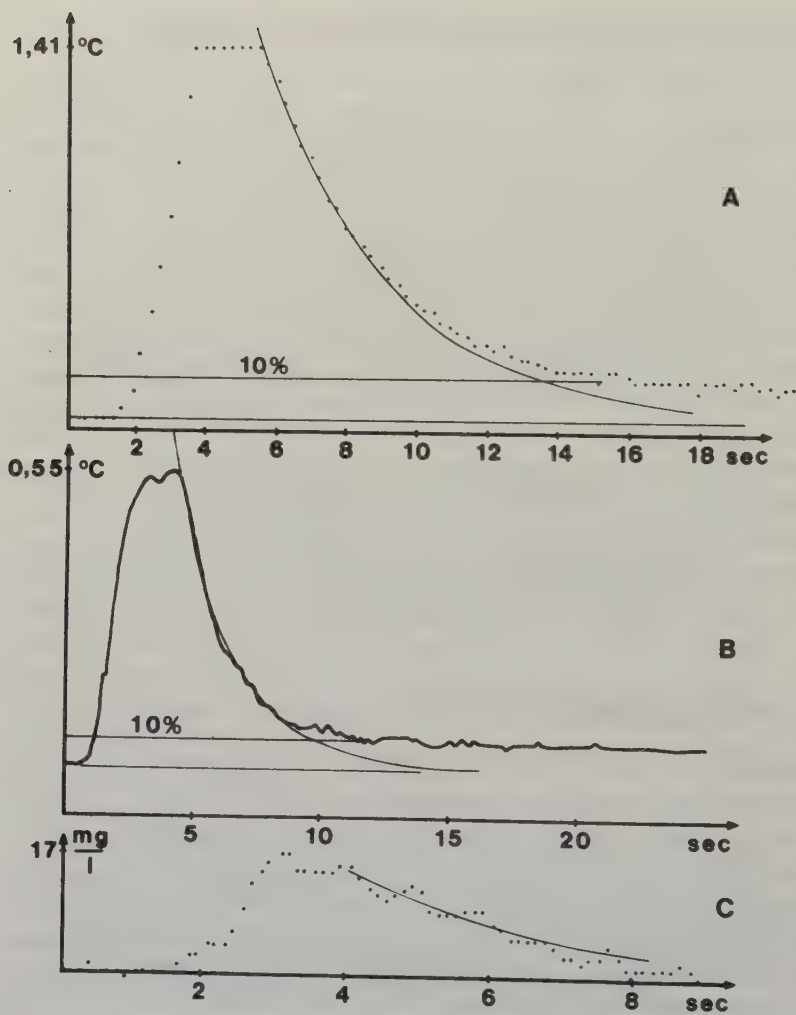


Abb. 13.1 Vergleich von 3 Verdünnungskurven mit Exponentialkurven

zusammengestellt. Dabei gelten die Abkürzungen INT= Integrationsmethode, SCHW= Schwellwert-Methode, DREI= Dreiecksmethode, EX67= Extrapolation-67-Prozent, EX55= Extrapolation-55-Prozent, EXWDP= Extrapolation-Wendepunkt.

		INT	SCHW	DREI	EX67	EX55	EXWDP
Kurve A (Block 59)	Mit Glättung	2,09	2,28	2,38	2,13	2,26	2,26
	Ohne Glättung		2,28		2,15	2,24	2,27
Kurve B (Block 69)	Mit Glättung	4,92	6,05	5,86	5,03	5,95	6,37
	Ohne Glättung		6,20		5,03	5,82	6,41

Tab. 13.1 Herzzeitvolumina der Kurven A und B aus Abbildung 13.1 nach verschiedenen Methoden vom Computer berechnet (in l/min)

Es werden nun die Parameter des Mischungsmodells aus Abschnitt 3 bestimmt. Nach Gleichung 3.5 gilt $V = T \cdot ZV$. Betrachtet man die Modellkurven 1, 2 und 3 sowie deren exponentielle Näherungen in Abbildung 13.2, so entnimmt man für die Zeitkonstanten T die Werte 9,8 , 3,2 und 1,49 Sekunden bei einem Zeitvolumen ZV (EMF-Werte) von 1,6 , 4,4 und 9,7 l/min. Daraus berechnet sich das Volumen V der Mischkammer des Modells zu 162, 235 und 241 ml. Dieses Volumen nimmt von kleinen zu mittleren ZV etwa halb so viel zu wie das ZV, ändert sich aber bei weiterer Zunahme kaum noch.

13.2 Vergleich mit Gauss'schen Modellkurven

Die theoretische Herleitung der Gauss'schen Modellkurve und die prinzipielle Diskussion erfolgten in Abschnitt 4. Gleichung (4.19) ist die Antwort auf eine rechteckförmige Injektion und Gleichung (4.20) die auf eine stoßförmige. Diese beiden Gleichungen seien hier noch einmal aufgeführt:

$$c(t) = c_1 \cdot \left(\phi\left(\frac{t-t_0}{b \cdot \sqrt{t}}\right) - \phi\left(\frac{t-t_1}{b \cdot \sqrt{t}}\right) \right) \quad (4.19)$$

und

$$c(t) = \frac{A}{\sqrt{t}} \cdot \exp\left(-\frac{(t-t_0)^2}{K \cdot t}\right) \quad (4.20).$$

Gleichung (4.19) hat 4 freie Parameter, hingegen Gleichung (4.20) nur 3. Das Problem, Meßkurven durch Modellkurven anzunähern, läuft also auf eine Bestimmung von 4 bzw. 3 Parametern hinaus. Für 5 in den Abbildungen 13.2 und 13.3 dargestellten Meßkurven (gepunktet) wurden diese Parameter so bestimmt, daß die Modellkurven (glatt eingezeichnet) möglichst wenig von den zugehörigen Meßkurven abweichen. Für Meßkurve 3 erwies sich die Annahme einer stoßförmigen Injektion als zu ungenau (Modellkurve 3a). Bessere Übereinstimmung zwischen beiden Kurven (gemessen und ideal) wird erzielt mit dem Ansatz einer 1,1 Sekunden dauernden rechteckförmigen Injektion (Modellkurve 3b). Wie man aus den beiden Abbildungen erkennen kann, hat die Gauss'sche Modellkurve gegenüber der gestrichelt eingezeichneten Exponentialkurve den Vorteil, daß sie den gesamten Verdünnungsvorgang gut annähert, während letztere dies nur im abfallenden Teil tut. Die Gauss'sche und die Exponentialkurve sind in einem mittleren Teil des abfallenden Schenkels der Meßkurven nahezu identisch.

Aus den Parametern der Gauss'schen Modellkurven, die den Formeln der Abbildungen 13.2 und 13.3 zu entnehmen sind, lassen sich alle Größen des Diffusionsmodells von Abschnitt 4 berechnen (Tab. 13.2 und 13.3).

Die Größe des Symmetriefaktors s , mit Hilfe dessen man bestimmte Aussagen über die Eigenschaften der Modellkurven machen kann (vgl. Abschn. 4.6), läßt sich am besten über den Ausdruck $T/t_{\max}$ abschätzen. Die Zahlenwerte für diesen Ausdruck ergeben sich nach Tabelle 13.2. Im Versuch Thermo I resultiert bei kleinen bzw. großen HZV 1,51 bzw. 0,6, Thermo II liefert 0,91 und Dye III 0,463. Diese Ergebnisse werden nun mit dem Ausdruck $T/x_{\max}$ in Tabelle 4.2 für normierte Modellkurven verglichen. Es zeigt sich nun, daß alle gemessenen Verdünnungskurven

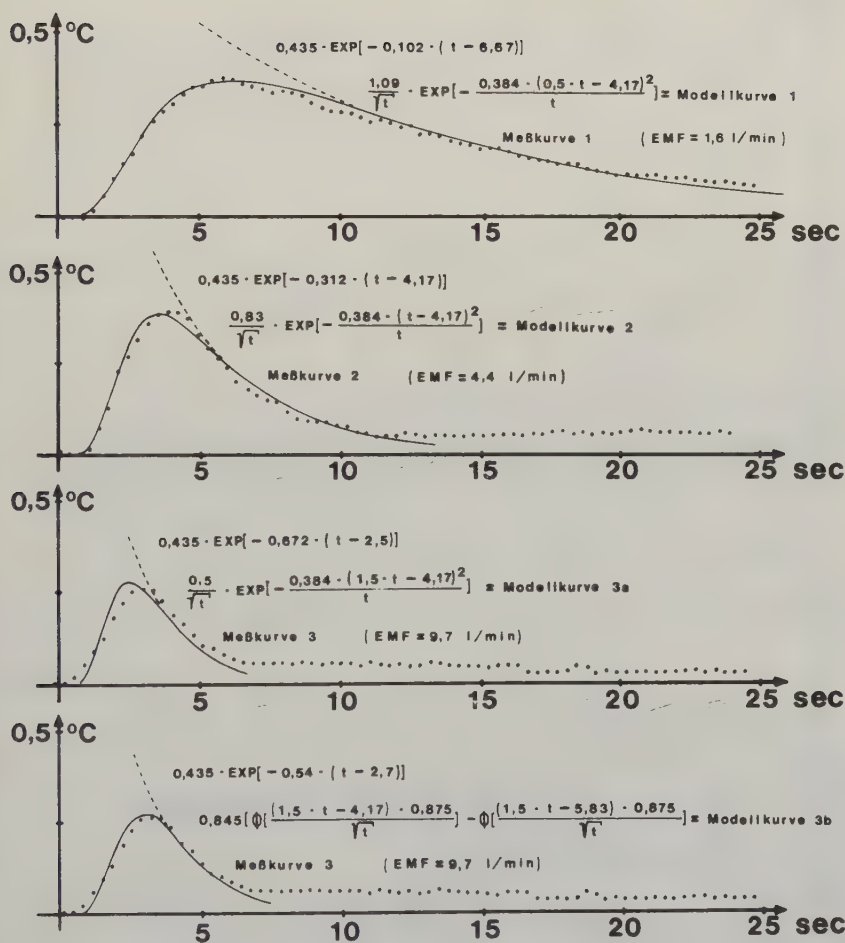


Abb. 13.2 Vergleich von 3 Verdünnungskurven (Meßkurve 1, 2, 3; gepunktet) mit den Modellkurven 1, 2, 3a und 3b (glatt) und mit den exponentiellen Näherungen (gestrichelt)

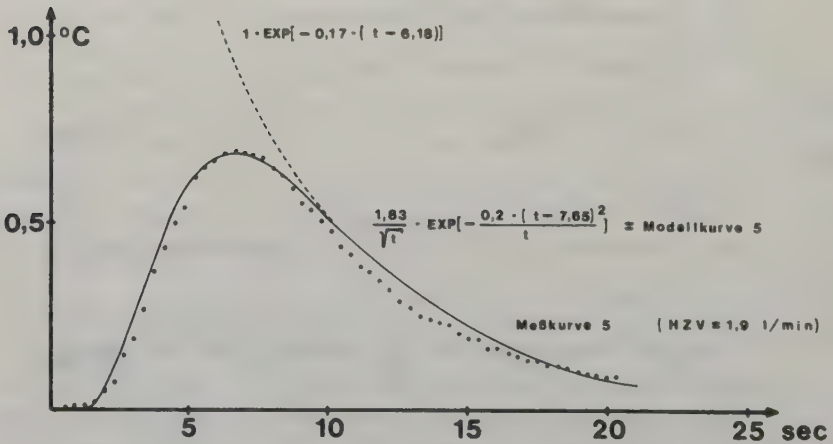
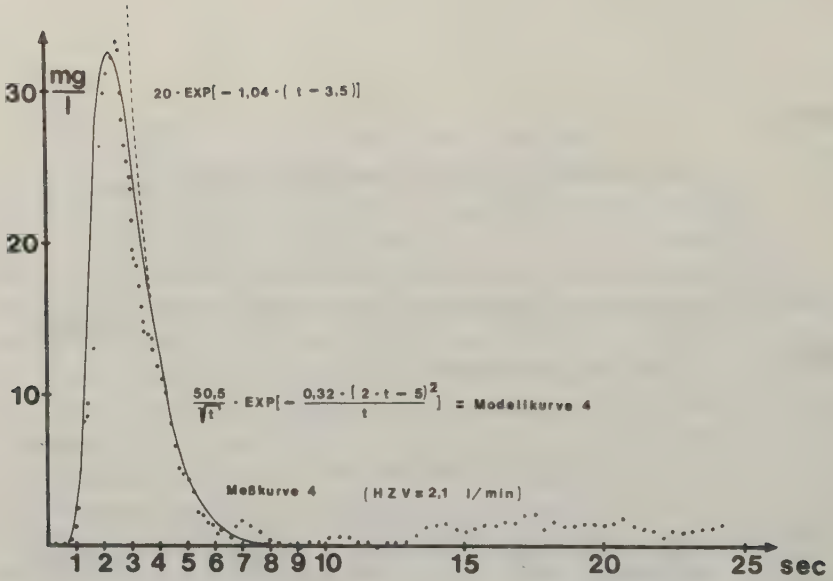


Abb. 13.3 Vergleich von 2 Verdünnungskurven (Meßkurve 4, 5; gepunktet) mit den Modellkurven 4 und 5 (glatt) und mit den exponentiellen Näherungen (gestrichelt)

in dem Bereich zwischen $s = 0,5$ bis $s = 200$ liegen, d.h. auf der einen Seite Exponentialkurven und auf der anderen Seite Gauss'schen Normalverteilungen ähnlich werden.

Nr. der Modellkurve	Parameter der Modellkurve			Versuchskonst.		berechnete Größen des Modells						Abschätzung des Flächenkorrekturfaktors Gl. (4.31)			
	Amplitude	t_0, t_1 sec	K, b sec	x_0 cm	m	v $\frac{cm}{sec}$	a $\frac{cm^2}{sec}$	F	D cm	ZV $\frac{l}{min}$	EMF $\frac{l}{min}$	t_{max}	T	k_{67}	
1	$A = 1,09$	8,34	10,4	28	161	3,36	29,3	6,2	3,14	1,55	1,6	6,5	9,8	1,82	
2	$A = 0,83$	4,17	2,6	28	163	6,72	29,3	2,38	3,6	4,12	4,4	3,5	3,2	1,54	
3a	$A = 0,5$	2,78	1,16	28	172	10,1	29,3	0,95	4,8	10,9	9,7	2,5	1,5	1,39	
3b	$c_1 = 0,845$	$\begin{matrix} 2,78 \\ 3,88 \end{matrix}$	0,76	28	172	8,35	21,2	0,93	5,3	11,1	9,7	3	1,8	1,4	
5	$A = 1,83$	7,65	5	28	231	3,66	16,8	7,3	3,31	1,9	-	6,5	5,9	1,53	
Dye 4	$A = 50,5$	2,5	0,78	29	2,5	11,6	20,3	79	1,86	1,9	SWZ 2,1	2,2	0,96	1,31	

Tab. 13.2 Modellkurvenparameter und gefolgerte Größen.

Parameter der Modellkurve: vgl. Gleichung (4.19) und (4.20)

Versuchskonstanten: x_0 = Abstand von Injektions- u. Meßort

m = Indikatormenge in $^{\circ}C ml$ bzw. mg (Dye 4)

berechnete Größen: v = Geschwindigkeit

a = Diffusionskonstante (bzw. Temperaturleitzahl)

D = Durchmesser

ZV = Zeitvolumen (l/min)

F = Fläche unter Modellkurve ($^{\circ}C sec$ bzw. $\frac{mg}{l} sec$)

Vergleichs-HMV:

EMF = Elektromagnet. Flussmess., SWZ = Schwarzer

Größe Bedeutung Zahlenwerte der Modellkurven 1, 2, 3a	Diskussion der Zahlenwerte
<u>ZV</u> (in l/min) Zeitvolumen 1,55 4,12 10,9	Die Übereinstimmung mit den elektromagnetisch bestimmten Werten (EMF) ist ausreichend: rel. Fehler -3,1% -6,4% +12%
<u>v</u> Geschwindigkeit der Modell- flüssigkeits- säule 3,66 6,72 10,1 cm/sec	Die absolute Größe von v könnte mit der mittleren intravasalen Geschwindigkeit (einschließlich der Herzverweildauer) übereinstimmen. Bei Versiebenfachung des HMV wird die Geschwindigkeit nur verdreifacht.
<u>a</u> Modelltemperaturleitzahl (entspricht Diffusion) 29,3 $\frac{\text{cm}^2}{\text{sec}}$	a ist wie gefordert konstant. Da die Temperaturleitzahl des Blutes um einige Zehnerpotenzen niedriger (nach GERTHSEN, 1964: a(Wasser)=0,0013 cm^2/sec) ist als das Modell-a, kann die Diffusion nur einen sehr kleinen Anteil an der Indikatorverteilung haben.
<u>q</u> Querschnitt der Flüssigkeits- säule 7,7 10,2 18 cm^2	Der gesamte Querschnitt der Gefäße eines 13kg schweren Hundes wird von GAUER (1972) angegeben als: in der Ebene der großen Venen 11 cm^2 , der großen Arterien 3 cm^2 und der Hauptarterien-äste 5 cm^2 . Berücksichtigt man noch den mittleren Herzdurchmesser, so können die Werte für q stimmen und den mittleren Gesamtquerschnitt der Gefäße repräsentieren. Bei Versiebenfachung des HMV vergrößert sich der Querschnitt um den Faktor 2,3.
<u>k₆₇</u> Flächenver- hältnisfaktor (vgl. Abschnitt 6.5) 1,82 1,54 1,39	Aus t _{max} und T kann der gültige Flächenverhältnis-Faktor für die 3 Meßkurven bei demselben Hund berechnet werden. Dieser Faktor ist bei kleinen HMV größer als bei großen. Die für das 67-Prozent-Verfahren geforderte Konstanz ist nicht erfüllt.

Tab. 13.3 Kritischer Vergleich der für den Hundeversuch Thermo I berechneten Modellgrößen (Tab. 13.2) mit den physiologisch zu erwartenden Größen. Links: Modellgrößen, rechts: Vergleich mit physiologischen Werten beim Hund

14 Statistischer Vergleich der bei Tierversuchen berechneten Herzzeitvolumina

Nach den von uns programmierten (aktuellen) Verfahren werden für jede Meßkurve vom Rechner 6 Herzzeitvolumina berechnet. Zusammen mit den Ergebnissen von 2 älteren Berechnungsverfahren und 2 Referenzwerten (z.B. EMF) stehen schließlich bis zu 10 verschiedene Werte je Verdünnungskurve der statistischen Analyse zur Verfügung.

14.1 Statistische Berechnungen am Computer

Für 2 Vergleichsgrößen werden folgende Statistik-Berechnungen durchgeführt: Mittelwerte, Standard-Abweichungen, Korrelationskoeffizienten (absolut und relativ), Regressionsgeraden (absolut und relativ), Abweichung von Regressionsgerade und Identitätsgerade und schließlich Streuungsindex für den Verlauf des zu vergleichenden HMV (vgl. Anhang 18.1). Die lineare Regressionsgerade geht von dem Prinzip aus, daß der absolute Fehler (z.B. $\pm 0,5$ l/min) über den ganzen Bereich konstant ist (bei kleinen und großen HMV) und minimal wird. Dagegen ermöglicht die relative Regressionsgerade eine Aussage über den relativen Fehler, da hier die Gerade so gelegt wird, daß der relative Fehler minimal wird. Ein relativer Fehler von 10% würde bei 2 und 5 l/min eine Abweichung von 0,2 und 0,5 l/min beinhalten. Obwohl der Ansatz verschieden ist, liegen die lineare und die relative Regressionsgerade oft sehr dicht beieinander. Für die Herleitung der statistischen Größen wurde GAEDE (1968) zugrunde gelegt.

Bei der Auswertung wurde möglichst immer das wahrscheinlich besser zutreffende HZV-Verfahren als Bezugsgröße x gewählt.

14.2 Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Herzzeitvolumens

Der Computer ermöglicht die Darstellung des zeitlichen Verlaufs jeder von 8 Methoden (6 aktuelle Berechnungsverfahren und 2 Referenzwerte). Abbildung 14.1 zeigt als Beispiel den zeitlichen Verlauf des HZV bei 2 Hunden. Bei dem Hund Thermo I (oben) liefert das 55%-Extrapolationsverfahren höhere Werte als das EMF. Es fällt auf, daß die Ergebnisse im aufsteigenden Teil der Kurve weiter auseinander liegen als im absteigenden. Dies könnte durch eine Verzögerung des EMF- gegenüber dem Thermodilutions-Ergebnis verursacht sein oder durch eine vorübergehende Störung (eines der beiden Meßsysteme oder Bedienungsfehler) bedingt sein. Im letzten Fall wäre es berechtigt, die schlechten Werte unberücksichtigt zu lassen. Dann würde ein viel größerer Korrelationskoeffizient resultieren.

Der untere Teil von Abbildung 14.1 zeigt den Verlauf des HZV eines Hundes, bei dem nach Beendigung der Aludrin-Infusion 3 mal (zu den durch Pfeile markierten Zeitpunkten) ein Aderlaß durchgeführt wurde. Die richtige absolute Größe des HZV ist hier nicht bekannt. Relativ gesehen ist das Wendepunkt-Verfahren am empfindlichsten, denn es reagiert am stärksten auf den Blutverlust. Am wenigsten reagiert dagegen das Vergleichsverfahren, das an einem kommerziellen Gerät abgelesen wurde. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die zeitliche Darstellung abgesehen von ihrer Bedeutung bei der klinischen Verlaufskontrolle auch Überlegungen hinsichtlich der Verfahrensgüte ermöglicht, die die Statistik wertvoll ergänzen.

14.3 Graphische und numerische Korrelationen der Berechnungsverfahren und ihre Deutung

Von 5 Hunden (O - IV) wurden insgesamt 268 Verdünnungskurven aufgenommen und ausgewertet. Davon waren 218 Temperatur- (Thermo,

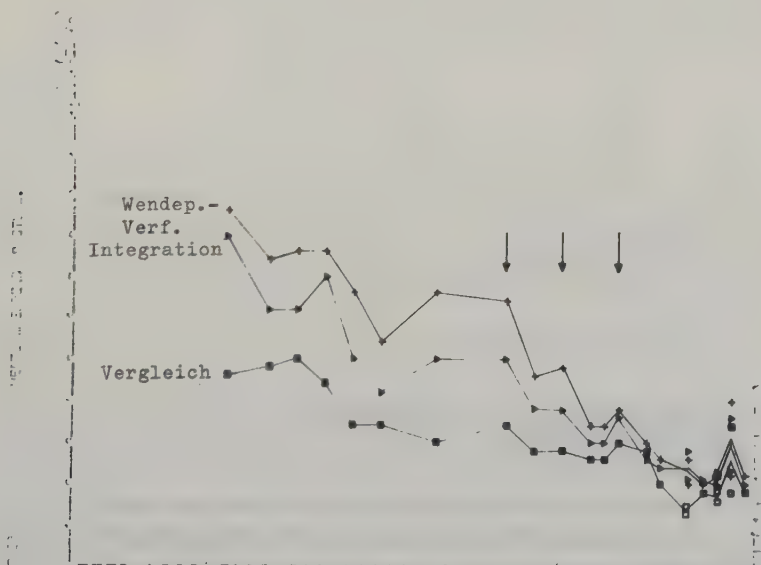
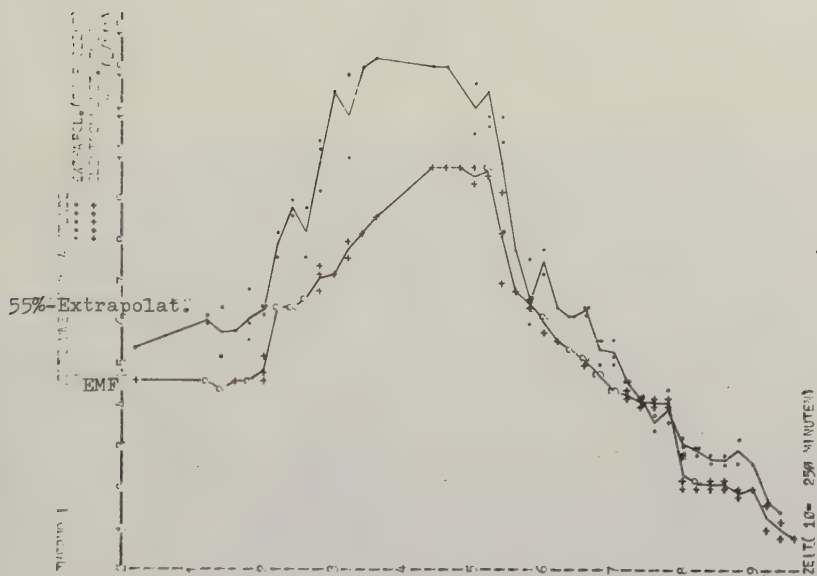


Abb. 14.1 Zeitliche Darstellung des Herzminutenvolumens bei 2 Versuchstieren

Thermo I, Thermo II und Thermo IV) und 50 Farbstoffkonzentrations-Kurven (Dye III und Dye IV). Der Computer hat nach 6 aktuellen Verfahren alle Kurven und nach 2 zusätzlichen Verfahren einen großen Teil der Kurven berechnet. Die aktuellen Verfahren zur Berechnung des HZV sind das Integrations-, (10%-) Schwellwert-, Dreiecks-, 67%-Extrapolations-, 55%-Extrapolations- und das Wendepunktverfahren, die zusätzlichen das Differentiations- und das 5%-Schwellwertverfahren (= 5%-Methode). Alle diese Verfahren wurden im Abschnitt 6 definiert. Sie können je nach Hunderversuch mit den an kommerziellen Geräten abgelesenen HMV-Werten verglichen werden (EMF= elektromagnetische Flußmessung, EDWARDS= am Edwards-Tischcomputer abgelesener Thermodilutions-Wert, SCHWARZER= am Schwarzer Gerät abgelesener Fiberoptik-Wert; Gerätenamen vgl. Fußnote Abschnitt 7.1). Insgesamt stehen also etwa 2000 HMV-Werte zur Verfügung, die im folgenden statistisch ausgewertet werden.

Anmerkung zur graphischen Korrelation:

Eine manchmal visuell in Erscheinung tretende leichte Diskrepanz zwischen der Lage der Punkte und der Regressionsgeraden kommt dadurch zustande, daß graphisch die x-Werte nur bis 13,6 und die y-Werte nur bis 13,2 l/min gedruckt werden, während die Regressionsgerade für alle Werte (Thermo I maximal 15 l/min) berechnet wird.

14.3.1 Zusammenfassung aller Ergebnisse bei Temperatur- und Farbstoff-Verdünnung

Die Ergebnisse von 268 Meßkurven werden statistisch gemeinsam ausgewertet. Die Vergleichsergebnisse von EMF, EDWARDS und SCHWARZER stehen jeweils nur für einen Teil der Kurven zur Verfügung und können deshalb hier nicht berücksichtigt werden. Für den Gesamtvergleich bleiben das Integrations-, Schwellwert-,

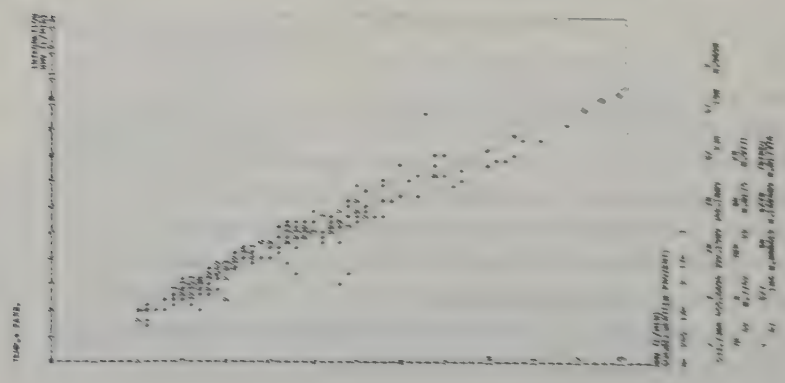
Dreiecks-, 67%-Extrapolations, 55%-Extrapolations- und das Wendepunkt-Verfahren übrig. Zwischen 6 Größen gibt es 15 Vergleichsmöglichkeiten. Von diesen 15 Möglichkeiten werden in Abbildung 14.2 die 3 Kombinationen gezeigt, die am besten miteinander korrelieren. Die Ergebnisse der numerischen Statistik sind in Tabelle 14.1 zusammengefaßt.

$\begin{matrix} y \\ \backslash \\ x \end{matrix}$	Integration	Schwellwert	55%-Extrapolation
Schwellwert	X 5,34		5,34
	Y 4,56		5,01
	K 96,9%		95,6%
	KR 97,7%		96,6%
	S 0,47		0,7
	SXY 1,06		0,78
	SR 8,9%		12,5%
	SXYR 16,2%		14,0%
Wendepunkt	X 5,25	5,42	5,25
	Y 4,44	5,34	4,86
	K 95,0%	97,3%	97,8%
	KR 96,4%	98,0%	98,4%
	S 0,59	0,55	0,5
	SXY 1,31	0,65	0,7
	SR 10,5%	8,0%	10,4%
	SXYR 17,1%	8,7%	12,4%

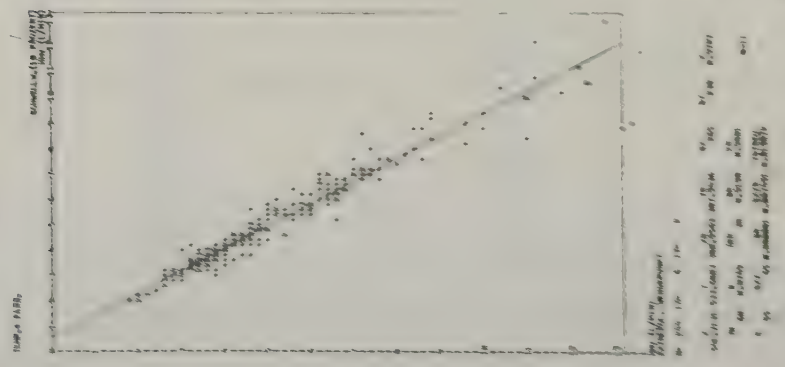
Tab. 14.1 Statistische Auswertung von 242 Verdünnungskurven (192 Temperatur- und 50 Farbstoffkonzentrationskurven; Abkürzungen im Anhang 18.1)

Nach diesen Vergleichen schneidet das Wendepunktverfahren am besten ab. Es hat sehr hohe Korrelationskoeffizienten mit dem Schwellwert- und dem 55%-Verfahren (97,3 und 97,8%) und weist außerdem verglichen mit diesem eine hohe 45-Grad-Linearität auf (der absolute und der relative Fehler gegenüber der Identitätsgeraden beträgt 0,65 l/min und 8,7% bzw. 0,70 und 12,4%). Das bedeutet, daß 68% aller berechneten Herzminutenvolumina innerhalb dieser Grenzen ($\pm$ Grenze) um die Identitätsgerade $x = y$ liegen. Das Integrationsverfahren weist mit dem Schwellwertverfahren ebenfalls einen hohen Korrelationskoeffizienten auf (96,9%). Allerdings ist die 45-Grad-Linearität bedeutend

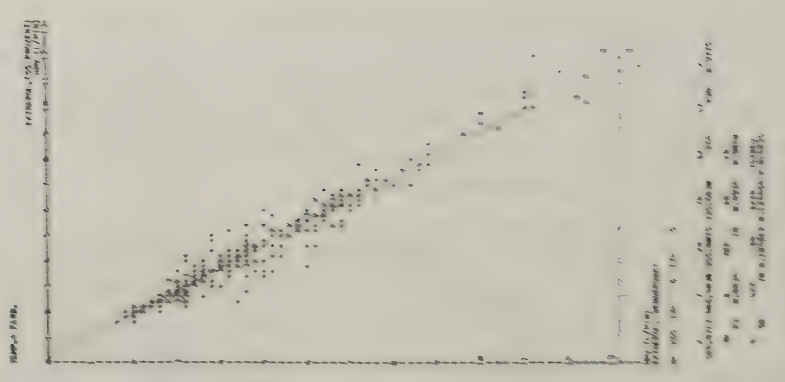
A



B



C



1. The number of eggs per female is directly proportional to the number of females per group. This is shown by the positive correlation in all three scatter plots (A, B, and C). The regression line in each plot is labeled $Y = 10.5X - 1.5$, indicating a linear relationship between the two variables.

schlechter (1,06 l/min bzw. 16,2%). Das hängt hauptsächlich damit zusammen, daß der Mittelwert des Integrationsverfahrens sehr viel kleiner ist (4,56 gegenüber 5,34 l/min), während die Mittelwerte vom Schwellwert- und Wendepunktverfahren dicht beieinander liegen (5,34 und 5,42 l/min). Beim Vergleich des Schwellwert- mit dem Wendepunktverfahren fällt auf, daß die Ergebnisse absolut gesehen bei großen HMV stärker schwanken als bei kleinen (Abbildung 14.2 Mitte). Dagegen ist die Streuung des 55%-Extrapolations- gegenüber dem Wendepunktverfahren weniger stark von der Absolutgröße des HMV abhängig (Abbildung 14.2 rechts). Der Mittelwertvergleich ergibt 4,86 / 5,25 , d.h. das 55%-Extrapolations- berechnet im Vergleich mit dem Wendepunktverfahren ein um -7,4% zu kleines HMV. Abschließend muß noch darauf hingewiesen werden, daß bei jeder Methode eine unterschiedliche Anzahl von Verdünnungskurven nicht berechenbar waren. Daraus folgt für die 3 Vergleichspaare von Abbildung 14.2 eine jeweils individuelle Menge von vergleichbaren Werten (N= 245, 244 und 265). Die Statistik bezieht sich immer nur auf diese individuelle Menge. Ausfälle von Ergebnissen gibt es beim Integrationsverfahren, wenn die Verdünnungskurven infolge zu kurzer Beobachtungszeit im Vergleich zur Abfalldauer nicht bis auf ca. 5% abfallen. Diese Schwelle gilt auch als notwendige Voraussetzung für das Dreiecksverfahren, während die übrigen Verfahren die Kurve bis 10, 40, 55 und 67% voraussetzen. Kommt man also in den Bereich kleinerer HZV, so scheidet das Integrationsverfahren zuerst und das 67%-Extrapolationsverfahren zuletzt aus. Bei der Thermodilution beginnt diese Ausscheidung bei etwa 1,5 l/min (vgl. Abbildung 13.2 Meßkurve 1). Da bei der Farbstoffverdünnung die Kurven rascher abfallen, kommt es hier zu keinem Ausfall an Ergebnissen.

14.3.2 Zusammenfassung aller Ergebnisse mit Temperaturverdünnung

Die Ergebnisse von 218 Temperaturverdünnungsmessungen werden hier statistisch gemeinsam untersucht. Die Abbildungen 14.3 und 14.4 zeigen jeweils 3 Paare von Berechnungsmethoden, wobei jedes Paar graphisch und numerisch statistisch untersucht wird. Tabelle 14.2 faßt einige Parameter der numerischen Statistik für 7 Vergleichspaare zusammen. Die Interpretation unterscheidet sich nicht wesentlich von der in Abschnitt 14.3.1. Es ergeben sich jedoch leichte Verschiebungen. Zum Beispiel wird der Korrelationskoeffizient zwischen Integrations- und Schwellwertverfahren höher, weil die schlechten Ergebnisse des Integrationsverfahrens bei der Farbstoffverdünnung hier nicht berücksichtigt werden. Dagegen hat sich die Statistik des Paares 55% / Wendepunkt-Verfahren durch Herausnehmen der Farbstoffergebnisse sehr wenig geändert (vgl.Tab. 14.2 mit Tab. 14.1).

$\begin{matrix} y \\ x \end{matrix}$		Integration	Schwellwert	67%-Extrap.	55%-Extrap.
Schwellwert	X	5,71		5,71	5,71
	Y	4,93		5,20	5,41
	K	98,5%		95,4%	95,0%
	KR	98,9%		96,6%	96,2%
	S	0,31		0,61	0,76
	SXY	1,05		0,93	0,82
	SR	5,0%		10,7%	12,7%
	SXYR	13,5%		13,6%	13,8%
Wendepunkt	X	5,64	5,89	5,64	5,64
	Y	4,76	5,71	5,00	5,19
	K	96,3%	97,1%	95,9%	97,8%
	KR	97,4%	97,8%	97,2%	98,5%
	S	0,5	0,58	0,59	0,51
	SXY	1,38	0,7	1,12	0,75
	SR	7,8%	8,0%	12,1%	10,2%
	SXYR	16,2%	8,7%	15,5%	12,6%

Tab. 14.2 Statistische Auswertung von 218 Thermodilutionskurven (Abkürzungen im Anhang 18.1)

Bei der Betrachtung der Abbildungen 14.3 und 14.4 fällt auf, daß beim Vergleich mit dem Wendepunktverfahren am stärksten

das Integrationsverfahren dann das 67%- und das Schwellwert-Verfahren bei großen Herzminutenvolumina relativ zu kleine Werte anzeigen, was eine Erhöhung des Wertes YO (Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse) zur Folge hat. Diese Erhöhung kommt bei der Integration und in noch geringerem Maße bei der Schwellwertmethode zustande durch relative Vergrößerung des Rezirkulations- und Temperatúraustauschfehlers bei großen Herzminutenvolumina (vgl. Anhang 18.2). Noch größer als bei der Integrationsmethode ist das YO bei der Dreiecksmethode (s. Tab. 14.3). Bei dieser wird zwar der Flächenfehler der Integration kompensiert (,was sich in einer Verbesserung des Mittelwertes Y ausdrückt,) jedoch ist diese Kompensation bei kleinen HMV zu stark (HMV wird zu groß) und bei großen HMV zu schwach. Bei der 67%-Methode ist die Ursache die abnehmende Asymmetrie der Verdünnungskurven mit steigendem HMV. Damit nimmt auch das $T/t_{\max}$ ab (s. Herleitung des Flächenverhältnisfaktors in Abschn. 4.5 und Ergebnis in Tab. 13.2). Die Korrelationsgeraden, die man ohne Berücksichtigung der zu kleinen HMV im oberen Drittel erhalten würde, sind in die Abbildungen 14.3 und 14.4 gestrichelt eingezeichnet.

14.3.3 Ergebnisse der Einzelversuche

Da die anatomischen Gegebenheiten, die Lage der Katheter, die Art der Messung (Farbstoff- oder Temperatur-Verdünnung), andere die Ergebnisse beeinflussende Faktoren sowie schließlich Art und Qualität der Vergleichsmessungen (EMF, EDWARDS, SCHWARZER) in jedem Tierversuch differierten, erweist es sich als notwendig, jeden Versuch für sich zu betrachten. In den Abbildungen 14.5 bis 14.11 werden ausgewählte Versuchsergebnisse der Versuche Thermo, Thermo I, Thermo II, Thermo IV, Dye III und Dye IV graphisch und numerisch korreliert. In Tabelle 14.3 werden jeweils 3 wichtige Ergebnisse der numerischen Korrelationen aller Einzelversuche zusammengefaßt und einander gegenübergestellt.

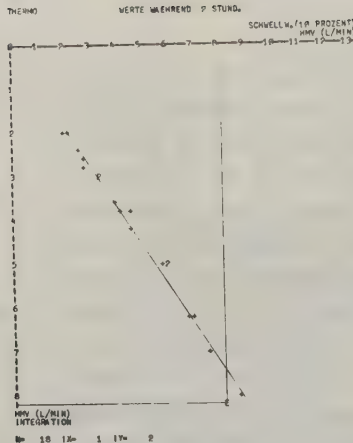
Name	y		INT	SCHWE	DREI	EX67	EX55	WDP	DIFF	5 %-METH	EDW
	x										
THERMO (24 Werte ca. 2-8,5 l/min)	INT	K		99,5%	97,2%		97,3%	98,0%		97,8%	92,7%
		YO		-0,02	+0,59		+0,01	-0,21		+0,21	+0,65
		S		0,1	0,4		0,44	0,42		0,37	0,4
	SCHWE (18 Werte)	K			97,4%		97,8%			98,4%	89,6%
		YO			+0,64		+0,24			+0,45	+0,81
		S			0,4		0,39			0,32	0,47
	EX55	K								99,6%	92,8%
		YO								+0,24	+0,7
		S								0,16	0,39
	WDP	K	98,0%	98,7%	99,0%	99,1%	99,8%			99,7%	92,3%
		YO	+0,32	+0,09	+0,77	+0,33	+0,18			+0,79	+0,83
		S	0,34	0,32	0,25	0,23	0,12			0,14	0,41
THERMO I (82 Werte ca. 1-10 l/min Anfangs- Temperatur ungenau)	EMF	K	90,1%	83,8%	93,2%	94,9%	95,8%	96,3%	89,0%	91,4%	96,3%
		YO	+1,04	+1,25	+1,64	+0,96	-0,05	-0,15	+1,03	+1,87	+1,15
		S	0,98	1,49	0,86	0,83	0,86	0,91	1,25	0,91	0,48
	INT	K		98,8%					nur 59 Werte	KR=95,1%	nur 67 Werte
		YO		-0,37						YOR=0,11	
		S		0,44						SR=12,6%	
	WDP	K	97,0%	nur 63 Werte	98,4%	98,2%	99,5%		96,2%	KR=97,0%	93,6%
		YO	+1,02		+1,72	+1,36	+0,15		+1,10	YOR=0,93	+1,45
		S	0,55		0,43	0,45	0,30		0,64	SR=9,1%	0,57
THERMO II (87 Werte ca. 2-6 l/min starkes Rauschen)	SCHWE	K	97,6%		62,9%	87,6%	63,8%	90,0%	67,1%	90,8%	56,8%
		YO	+0,08		+0,94	-0,06	+1,35	+0,44	+1,18	+0,36	+1,39
		S	0,17		0,78	0,44	0,59	0,35	0,64	0,33	0,56
	WDP	K	90,9%				73,6%		77,1%	88,2%	69,6%
		YO	-0,02				+0,94		+0,42	+0,54	+0,96
		S	0,38				0,58		0,55	0,41	0,54
	5 %- METH	K	92,7%	90,8%		87,8%	70,7%		69,3%		72,4%
		YO	+0,33	+0,41		-0,04	+1,00		+1,06		+0,80
		S	0,31	0,34		0,48	0,6		0,75		0,52
THERMO IV (25 Werte ca. 4-8 l/min)	SCHWE	K	96,9%		98,3%	92,8%	96,2%	98,4%			
		YO	0,0		+0,64	+0,16	+0,46	+0,24			
		S	0,19		0,14	0,25	0,21	0,15			
	WDP	K	93,3%	98,4%	98,3%	95,1%	98,4%				
		YO	+0,09	-0,04	+0,54	-0,09	+0,23				
		S	0,27	0,15	0,14	0,2	0,14				
DYE III (6 Werte ca. 2-3 l/min)	SCHWAR- ZER	K	96,8%	96,5%	98,4%		95,2%	97,2%			
		YO	-0,3	+0,56	+0,26		+0,25	+0,22			
		S	0,11	0,09	0,07		0,11	0,09			
	WDP	K		98,6%	97,3%	96,3%	98,5%				
		YO		+0,39	+0,12	-0,44	+0,03				
		S		0,06	0,09	0,13	0,07				
DYE IV (44 Werte ca. 2,5-8 l/min)	SCHWAR- ZER	K	75,3%	98,7%	89,1%	92,7%	94,4%	98,5%	89,7%		
		YO	+0,34	+0,20	+0,24	+0,08	+0,08	+0,34	+0,62		
		S	0,87	0,23	0,73	0,45	0,43	0,21	0,41		
	SCHWE	K	84,2%			95,8%	95,5%	99,3%			
		YO	-0,18			-0,12	-0,15	+0,18			
		S	0,77			0,34	0,41	0,15			
	WDP	K	81,0%	99,3%		93,7%	95,1%				
		YO	-0,15	-0,14		-0,09	-0,29				
		S	0,83	0,17		0,42	0,43				

Tab. 14.3 Numerische Korrelationen der einzelnen Tierversuche
(K=Korrelat.Koeff., YO=Schnittpunkt Regress.gerade -
y-Achse, S= abs. Streuung gegenüber Regressionsgerad.)

Die Spalte, die mit "Name" überschrieben ist, gibt eine Übersicht über Verdünnungsmedium, Nummer des Versuchstieres, Zahl der Messungen und den Bereich des berechneten HMV. In der 2. Spalte werden unter x die Vergleichs-HMV und in der 1. Zeile rechts von y die zu vergleichenden HMV aufgelistet. Dafür werden folgende Abkürzungen verwendet: INT= Integration, SCHW= 10% -Schwellwert, DREI= Dreieck, EX67= 67%-Extrapolation, EX55= 55% -Extrapolation, WDP= Wendepunktverfahren, DIFF= Differenzierungsverfahren, 5%-METH= 5%-Methode (=5%-Schwellwertverfahren.), EDW= Edwards, EMF= Elektromagnetische Flussmessung. Als numerische Korrelationsgrößen für jeweils eine y-Methode verglichen mit einer x-Methode jedes Versuches werden der Korrelationskoeffizient K, der Schnittpunkt der y-Achse mit der Regressionsgeraden YO (in l/min) und der absolute Fehler der Meßpunkte gegenüber der Regressionsgeraden S (in l/min) angegeben. Die Methoden x und y korrelieren am besten, wenn K nahe an 100% herankommt und YO und S sehr klein sind. Die für jeden Versuch jeweils besten Ergebnisse sind in Tabelle 14.5 stark umrahmt. An diesen besten Ergebnissen sind die Verfahren WDP, SCHWE, EX55, INT, DREI, 5%-METH im Zahlenverhältnis 9:6:5:3:3:2 beteiligt. (Dabei wird der Eichfaktor der verschiedenen Verfahren nicht berücksichtigt. Vgl. dazu Abschnitt 14.3.1) Auch in dieser Aufstellung schneidet das Wendepunktverfahren am besten ab.

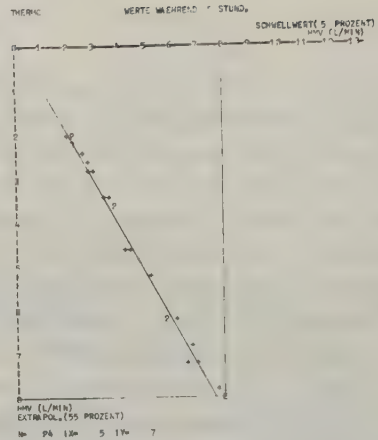
Im folgenden wird auf die Besonderheiten der verschiedenen Versuche hingewiesen. Der Versuch Thermo (24 Messungen mit Swan-Ganz-Katheter) liefert sehr gut untereinander korrelierende Ergebnisse der Berechnungsmethoden (Abb. 14.5, Tab. 14.3). Das beste Ergebnis ($K=99,8\%$ für EX55/WDP) liefert den Beweis, daß die Extrapolation von 75 bis 55% und das Wendepunktverfahren (=Extrapolation vom Wendepunkt bis 40%) bei ungestörten Verdünnungskurven gleichwertig sind.

A



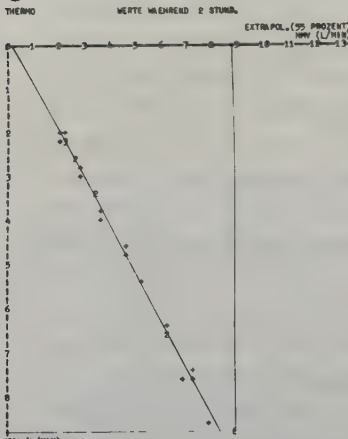
X	Y	SR	VR	SK	SV	K
408,7778	469,7222	305,5910	377,1302	174	195	0,9952
VR	B	VRB	BR	ER		
-2	1,1000	-10	1,1000	0,9966		
B	19	SR	SVR	YSTREU		
		57	0,879759	0,102277	0,855927	

B



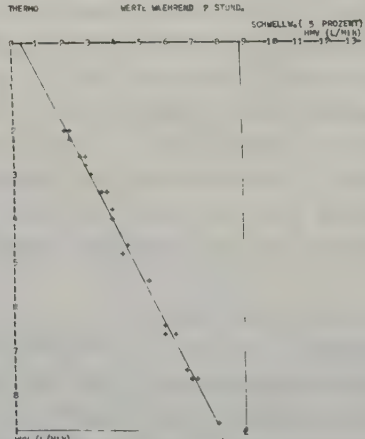
X	Y	SR	VR	SK	SV	K
413,6558	416,3442	281,9791	287,1479	190	188	0,9968
VR	B	VRB	BR	ER		
24	0,9730	23	0,9701	0,9977		
B	16	SR	SVR	YSTREU		
		21	0,873567	0,104499	0,759643	

C



X	Y	SR	VR	SK	SV	K
434,3333	465,6667	280,5985	279,4538	210	192	0,9981
VR	B	VRB	BR	ER		
10	0,9115	13	0,9040	0,9987		
B	12	SR	SVR	YSTREU		
		30	0,802821	0,104253	0,856873	

D



X	Y	SR	VR	SK	SV	K
414,1333	415,8667	280,5484	284,5452	190	188	0,9971
VR	B	VRB	BR	ER		
24	0,9730	23	0,9701	0,9980		
B	14	SR	SVR	YSTREU		
		41	0,777000	0,106222	0,746643	

Abb. 14.5

Ergebnisse des Versuchs Thermo (24 Kurven)

A: Integration - Schwellwert, B: 55% Extrapolation - 5% Methode
C: Wendepunkt - 55% Extrapolation, D: Wendepunkt - 5% Methode

Der Versuch Thermo I lieferte 82 Vergleichsmessungen von Thermo-dilution und EMF. Deshalb wird in Tabelle 14.3 für eine Zeile EMF als Bezugswert genommen, während 8 Berechnungsverfahren und EDWARDS die zu vergleichenden Größen in den Spalten darstellen. Die Korrelationskoeffizienten liegen zwischen 96,3 und 83,8% in der Reihenfolge der Verfahren WDP, EX55, EX67, DREI, 5%-METH, INT, DIFF und SCHWE. Der Index S (absolute Abweichung von der Regressionsgeraden) besagt in diesem Versuch wohl weniger als SR (relative Abweichung). Für das Wendepunktverfahren betragen diese Bereiche, in denen 68% aller Punkte liegen, $S = \pm 0,91$ l/min und $SR = \pm 16,6\%$. Als besonders positiv ist beim Vergleich des EX55 und WDP mit EMF hervorzuheben, daß die Regressionsgeraden fast durch den Nullpunkt des Koordinatensystems gehen ($Y_0 = -0,15$ und $-0,05$ l/min ; s. Abb. 14.7 A und B, vgl. mit Abb. 14.6). - Von 82 Meßkurven berechnet das Differentiations-Verfahren nur 59, EDWARDS berechnet 67 und das Schwellwert-Verfahren 63. Wegen der bei EDWARDS stark verringerten Anzahl der mit EMF vergleichbaren HMV-Ergebnisse ist auch K, Y_0 und S nur bedingt mit dem Wendepunktverfahren vergleichbar. Die hierbei relativ günstigen Werte von K und S (96,3% und 0,48 l/min) werden durch die geringere Empfindlichkeit und das hohe Y_0 ($= 1,15$ l/min) erkauft. Die Ergebnisse von EDWARDS sind nicht mehr direkt proportional zum EMF. Die verhältnismässig hohe Streuung aller internen Verfahren gegenüber EMF ist zum großen Teil durch zu spätes Starten der Aufnahme in vielen Fällen bedingt, wodurch die Anfangstemperatur nicht mehr genau bestimmt werden kann. Dieser Fehler geht jedoch nicht ein beim Vergleich der internen Verfahren untereinander. Bemerkenswert ist der hohe Korrelationskoeffizient zwischen Schwellwert und Integration, obgleich beide mit dem EMF (nahe dem wirklichen HMV) nur schlecht korrelieren. Das deutet auf eine nahe Verwandtschaft der beiden Verfahren in diesem Versuch hin. Die besten Korrelationen mit sehr guter direkter Proportionalität gibt es zwischen dem 55%- und dem Wendepunktverfahren (vgl. Abbildung 14.8 B). Das Wendepunktverfahren wird bei Thermo I für das beste interne gehalten

und deshalb auch als Vergleichsbasis für einige andere Methoden genommen. Beim Vergleich der 67%-Methode mit dem Wendepunktverfahren (Abbildung 14.8 A) ist die Rechtskrümmung visuell gut erkennbar. Diese wurde zusätzlich durch gestrichelte Linien hervorgehoben. Die Erklärung hierfür wurde schon in Abschnitt 14.3.2 durch abnehmende Asymmetrie der Verdünnungskurven mit zunehmendem HMV gegeben. Die 67%-Methode ist, wie aus Abbildung 14.6 D hervorgeht, bis zu kleinen HMV herunter brauchbar. Bei ihr wurden 3 Werte mehr berechnet als bei den übrigen Methoden. Dagegen konnte das Wendepunktverfahren abgesehen von diesen 3 Werten 2 Meßkurven von Thermo I (wegen zufällig ungünstiger Wendepunktlage) nicht berechnen. Das Dreiecksverfahren korreliert relativ hoch mit der Wendepunktmethode ($K=98,4\%$). Auch die Mittelwerte stimmen recht gut überein ($Y=6,91$ gegenüber $X=7,36$ l/min). Allerdings wird dieser Fortschritt durch ein sehr hohes Y_0 ($=1,72$ l/min) erreicht, d.h. die kleinen HMV werden zu groß und die großen zu klein bestimmt. Die 5%-Methode bringt gegenüber dem 10%-Schwellwertverfahren deutlich bessere Ergebnisse. Erstens berechnet sie alle Kurven. Zweitens hat sie höhere Korrelationskoeffizienten mit EMF und Wendepunkt. Bei großen Herzzeitvolumina zeigt sie jedoch zu niedrige Werte an (vgl. Abb. 14.8 B). Schaltet man diesen Fehler aus durch Weglassen aller Werte mit $EMF > 7,1$ (in Abbildung 14.8 C die 15 umrandeten Werte), so verbessern sich die Korrelationen ganz erheblich und zwar einerseits die mit EMF von $K=91,4\%$, $Y_0=1,87$ und $S=0,91$ auf $K=94,8\%$, $Y_0=0,68$ und $S=0,61$ andererseits die mit Wendepunkt von $K=94,5\%$, $Y_0=1,90$ und $S=0,73$ auf $K=99,1\%$, $Y_0=0,56$ und $S=0,26$ l/min. In dem Bereich kleiner und mittlerer HZV ist daher die 5%-Methode mit dem Wendepunkt- und dem 55%-Extrapolationsverfahren fast gleichwertig (Lediglich der Nullpunkt stimmt schlecht überein).

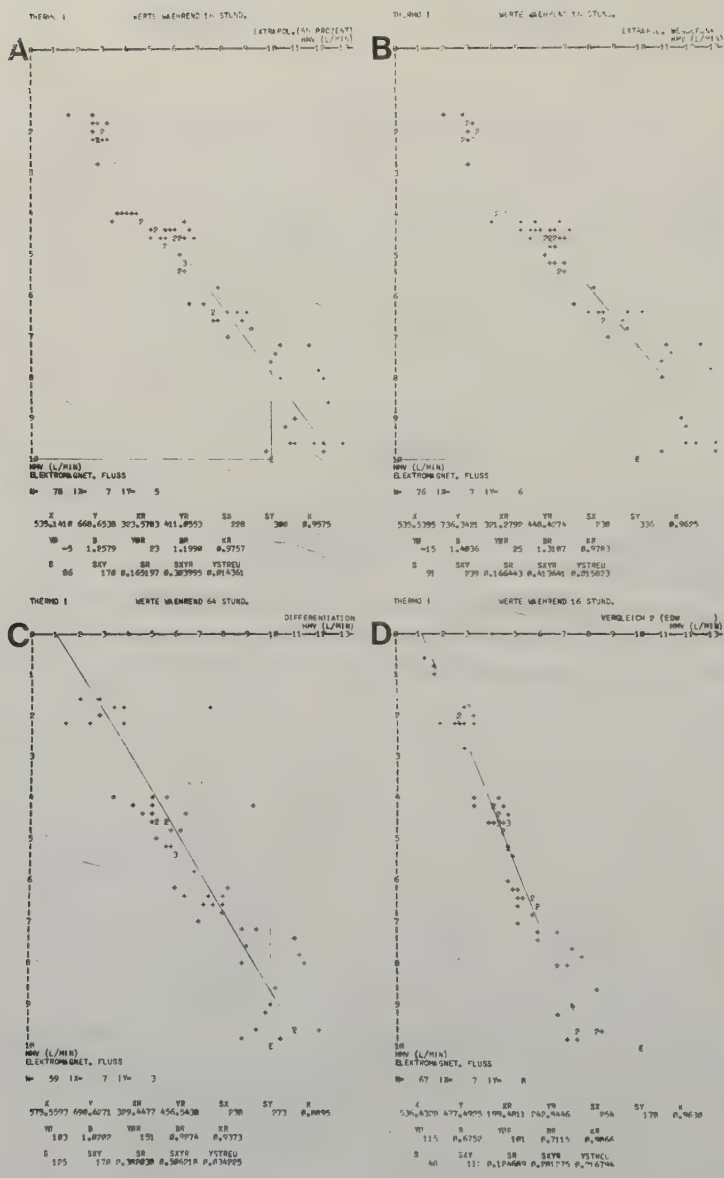


Abb. 14.7 Ergebnisse des Versuchs Thermo I (82 Kurven)
 A: EMF - 55% Extrapolation, B: EMF - Wendepunkt
 C: EMF - Differentiation, D: EMF - EDWARDS

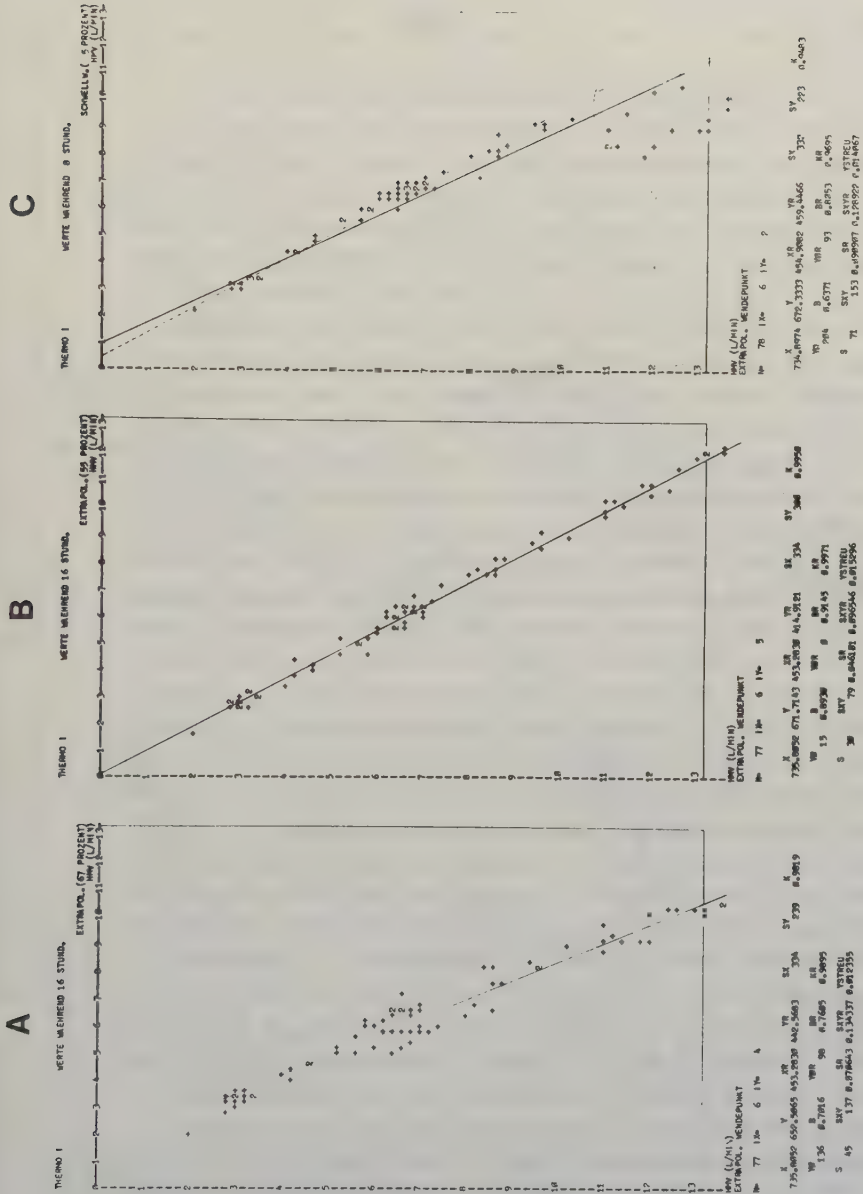
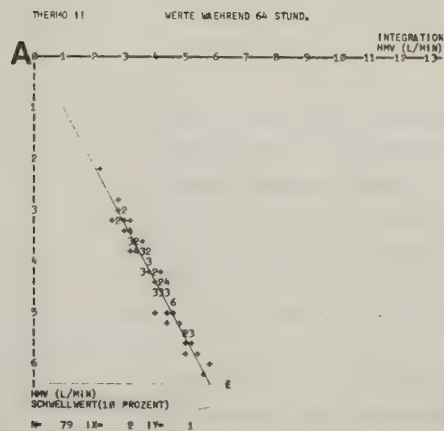


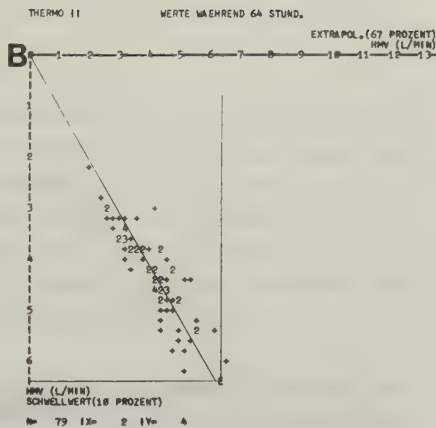
Abb. 14.8 Ergebnisse des Versuchs Thermo I (82 Kurven)
A: Wendepunkt - 67% Extrapolation, B: Wendepunkt - 55% Extrapolation, C: Wendepunkt - 5% Methode

Für den Versuch Thermo II (87 Thermodilutionskurven) stehen keine brauchbaren Vergleichsmethoden zur Verfügung. Beim systematischen Vergleich aller internen Methoden ragt am meisten die hohe Korrelation zwischen Integrations- und Schwellwert-Methode heraus. Der Abbildung 14.9 A sind neben den graphischen Aspekten auch die numerischen Korrelationsdaten zu entnehmen: $X=4,27$, $Y=3,95$, $Y_0=0,08$, $S=0,17$ und $SXY=0,36$ l/min sowie $K=97,6\%$, $SR=4\%$ und $SXYR=8,4\%$. Eine so gute Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden, die sich besonders in der verhältnismäßig kleinen Abweichung zwischen X und Y oder in dem kleinen SXY ausdrückt, findet sich bei den anderen Hunderversuchen nicht. Wegen der großen Anzahl von Verdünnungskurven kann dieses Versuchsergebnis nicht als zufällig gedeutet sondern muß durch besondere physiologische Eigenschaften des Hundes II erklärt werden (kleiner Temperaturaustausch, geringe Rezirkulation). Zum Teil läßt sich das bessere Abschneiden des Integrationsverfahrens auch durch die gegenüber den früheren Versuchen geänderte Meßweise begründen: Die Injektion erfolgte gegenüber dem Beginn der Kurvenaufnahme stärker verzögert. Diese Verzögerung hat den Vorteil eines sicheren Nullabgleichs (drift) und den Nachteil eines höheren Verlustes an informativer Kurve jenseits der festen Aufnahmezeit von 25 Sekunden, so daß bei kleinen HMV die 10-Prozent-Schwelle nicht mehr erreicht wird.

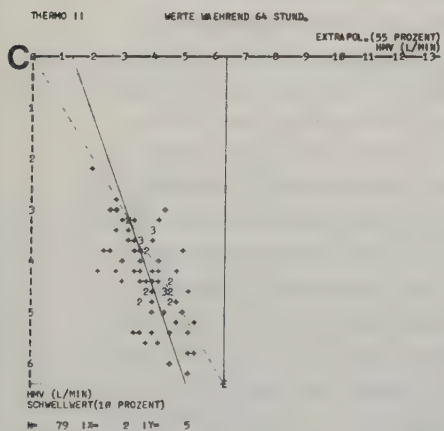
Die Kurven von Thermo II zeigen häufig gezackte, deformierte und durch Rauschen gestörte Formen. Bei den verschiedenartigen Störungen verhalten sich die Verfahren hinsichtlich der Streuung (YSTREU hinter jeder Methode in Klammern) in folgender Reihenfolge günstig: 5%-METH (1,52%), INT (1,66%), SCHWE (1,67%), WDP (1,80%) und EX67 (2,01%). Stark streuen dagegen die Methoden: DIFF (3,12%) und EX55 (2,33%). (Abkürzungen s.S. 77) Dies kann man auch visuell der Abbildung 14.9 entnehmen. Immerhin streut das Wendepunkt- gegenüber dem Integrationsverfahren nur um $S=0,38$ l/min bei guter direkter Proportionalität (86 Werte; $X(INT)=3,86$, $Y(WDP)=4,13$ l/min). Noch etwas besser korreliert



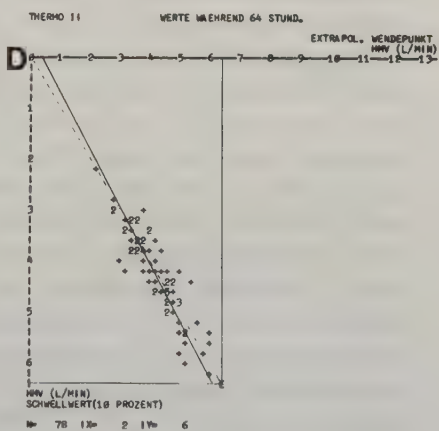
X	Y	XR	YR	SX	SY	K
426,8061	395,3418	394,2188	365,8999	82	76	0,9761
VB	B	YBR	BR	KR		
8	0,9672	12	0,8982	0,9792		
S	17	SKY	SR	SKYR	YSTREU	
		36	0,849114	0,883538	0,816688	



X	Y	XR	YR	SX	SY	K
426,8061	418,7342	394,2188	377,9861	82	91	0,8761
VB	B	YBR	BR	KR		
-6	0,9751	-28	1,0182	0,8912		
S	44	SKY	SR	SKYR	YSTREU	
		47	0,186836	0,113461	0,828871	



X	Y	XR	YR	SX	SY	K
426,8061	389,2825	394,2188	368,6845	82	76	0,6377
VB	B	YBR	BR	KR		
135	0,5953	116	0,6414	0,6682		
S	59	SKY	SR	SKYR	YSTREU	
		77	0,144571	0,173497	0,873257	



X	Y	XR	YR	SX	SY	K
425,3333	423,4872	393,1531	394,0152	81	88	0,8997
VB	B	YBR	BR	KR		
44	0,8925	38	0,9249	0,9121		
S	35	SKY	SR	SKYR	YSTREU	
		36	0,885162	0,886495	0,817994	

Abb. 14.9

Ergebnisse des Versuchs Thermo II (87 Kurven)

A: Schwellwert - Integration,

B: Schwellwert - 67% Extrapolation

C: Schwellwert - 55% Extrapolation, D: Schwellwert - Wendepunkt

die 5%-Methode mit dem Integrationsverfahren ($S=0,31$). Obwohl die Edwards-Werte ziemlich verfälscht sind und ziemlich stark streuen ($YSTREU=2,11\%$), korrelieren sie doch merklich besser mit der 5%-Methode als mit der 10%-Schwellwertmethode. Die mit EDWARDS am besten korrelierenden Methoden sind (K und S in Klammern dahinter): 5%-METH ($72,4\%$, $0,52$) , WDP ($69,6\%$, $0,54$) , INT ($68,4\%$, $0,55$) und SCHWE (weniger Werte; $56,8\%$, $0,56$ l/min).

Die Thermodilutionswerte von Thermo IV lassen sich sinnvoll nur computerintern vergleichen: Der Tischrechner von EDWARDS hatte neben dem schon vorher erwähnten Nullabgleichsfehler auch noch eine zu geringe Batteriespannung und zeigte infolgedessen unbrauchbare HMV-Werte an. Die Analogkurven am Ausgang dieses Gerätes sind trotzdem noch für die statistische Auswertung durch den Computer geeignet, auch wenn der Verstärkungsfaktor zu klein und damit alle berechneten HMV zu groß sind. Der Vergleich der Methoden untereinander setzt lediglich eine von der Aussteuerung und der Zeit unabhängige Verstärkung bzw. eine unverzerrte Kurvenform voraus. Aus 25 Verdünnungskurven wurden nach 6 Methoden sehr gut untereinander korrelierende Herzminutenvolumina berechnet (vgl. Tabelle 14.3 unter Thermo IV). Die höchsten Korrelationskoeffizienten K und die niedrigsten Streuungen S liefern das Wendepunkt- und das Schwellwert-Verfahren (vgl. Abbildung 14.10 A). Ebenfalls sehr gut korreliert das 55%-mit dem Wendepunktverfahren (vgl. Abbildung 14.10 B). Das Dreiecksverfahren liefert in Tabelle 14.3 2-mal sehr hohe Korrelationskoeffizienten (vgl. auch Abbildung 14.10 C und D). Das HMV bewegt sich hier in einem mittleren Bereich, in dem der Integrationsfehler durch Subtraktion der Dreiecksfläche optimal kompensiert wird (auch Y0 ist viel kleiner als bei Thermo I). Das 67%-Extrapolations- und vor allem das Integrationsverfahren fallen (ebenfalls nach Tabelle 14.3) deutlich gegenüber den vorher genannten Verfahren ab.

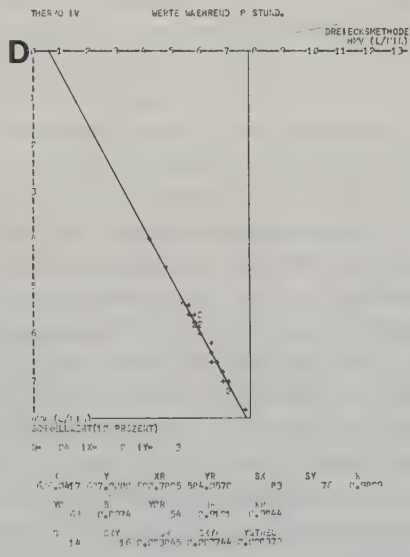
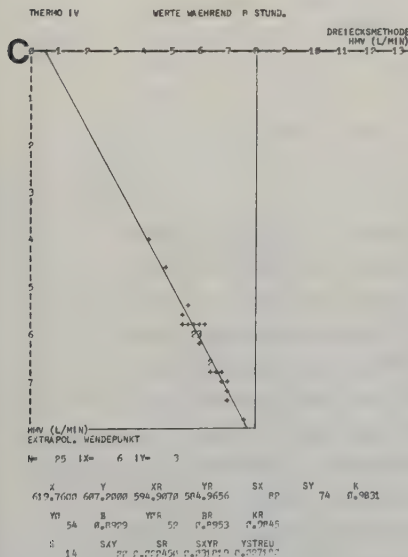
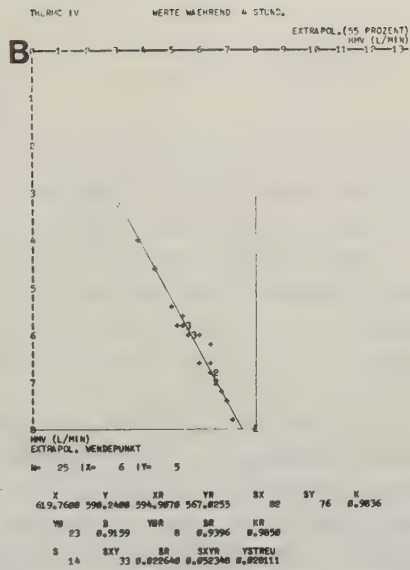
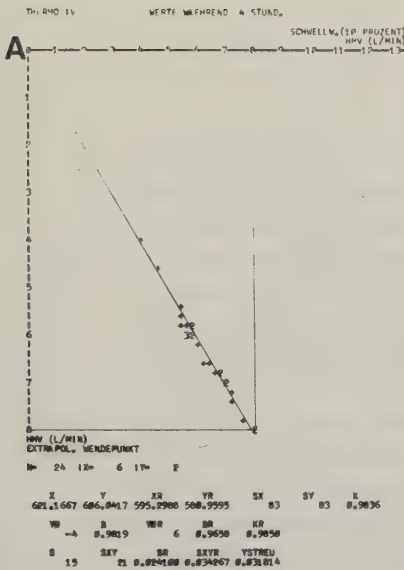


Abb. 14.10

Ergebnisse des Versuchs Thermo IV (25 Kurven)

A: Wendepunkt - Schwellwert, B: Wendepunkt - 55% Extrapolation

C: Wendepunkt - Dreieck, D: Schwellwert - Dreieck

Die Ergebnisse, die der Computer aus den Farbstoffverdünnungs-kurven der Hunde III und IV berechnet (insbesondere das Schwellwert- und das Wendepunktverfahren), stimmen sehr gut mit den vom SCHWARZER-Gerät angezeigten Herzminutenvolumina überein. Dies ist besonders bemerkenswert, da in dem Computer einige Vorgänge ablaufen, die von denen bei SCHWARZER prinzipiell verschieden sind (z.B. Nullabgleich, Glättung und Wendepunktverfahren).

In dem Versuch Dye III wurden nur 6 Farbstoffkonzentrationskurven aufgenommen. Trotz der geringen Versuchszahl zeigt die Regressionsgerade gute Ergebnisse: Die maximalen Korrelationskoeffizienten von Dreieck, Schwellwert, 55%-Extrapolation, Wendepunkt und SCHWARZER betragen etwa 98,5%. Die Regressionsgeraden dieser Verfahren gehen fast durch den Nullpunkt des Koordinatensystems (YO ist mit 0,03 bis 0,39 l/min sehr klein), obwohl das Herzminutenvolumen nur zwischen 2 und 3 l/min variiert. Die in der Tabelle 14.3 nicht aufgeführten Mittelwerte betragen bei Integration 1,83 , Schwellwert 2,28 , Dreieck 2,25 , 67%-Extrapolation 2,08 , 55% Extrapolation 2,29 , Wendepunkt 2,22 und SCHWARZER 2,21 l/min.

Die 44 Farbstoffverdünnungskurven des Hundes IV (Dye IV) zeigen ebenfalls sehr gut mit den SCHWARZER-Werten übereinstimmende Ergebnisse. Von den Computerverfahren ergeben in Tabelle 14.3 Schwellwert und Wendepunkt die höchsten Korrelationskoeffizienten K (98,5 bis 99,3%) sowohl untereinander als auch beim Vergleich mit SCHWARZER. Hervorzuheben ist, daß 10%-Schwellwert praktisch nicht besser mit SCHWARZER (rechnet nach einem 7%-Schwellwertverfahren) korreliert als Wendepunkt, obgleich das letztgenannte Verfahren die Kurven nur bis 40% hinunter auswertet. Die direkte Proportionalität ist beim Vergleich aller oben genannten Verfahren sehr gut (YO in Tabelle 14.3 zwischen 0,18 bis 0,34 l/min). Abbildung 14.11 A, B und D zeigt die graphischen Korrelationen dieser 3 besten Verfahren. Im Gegensatz dazu streut die 55% Extrapolation stark (Abbildung 14.11 C).

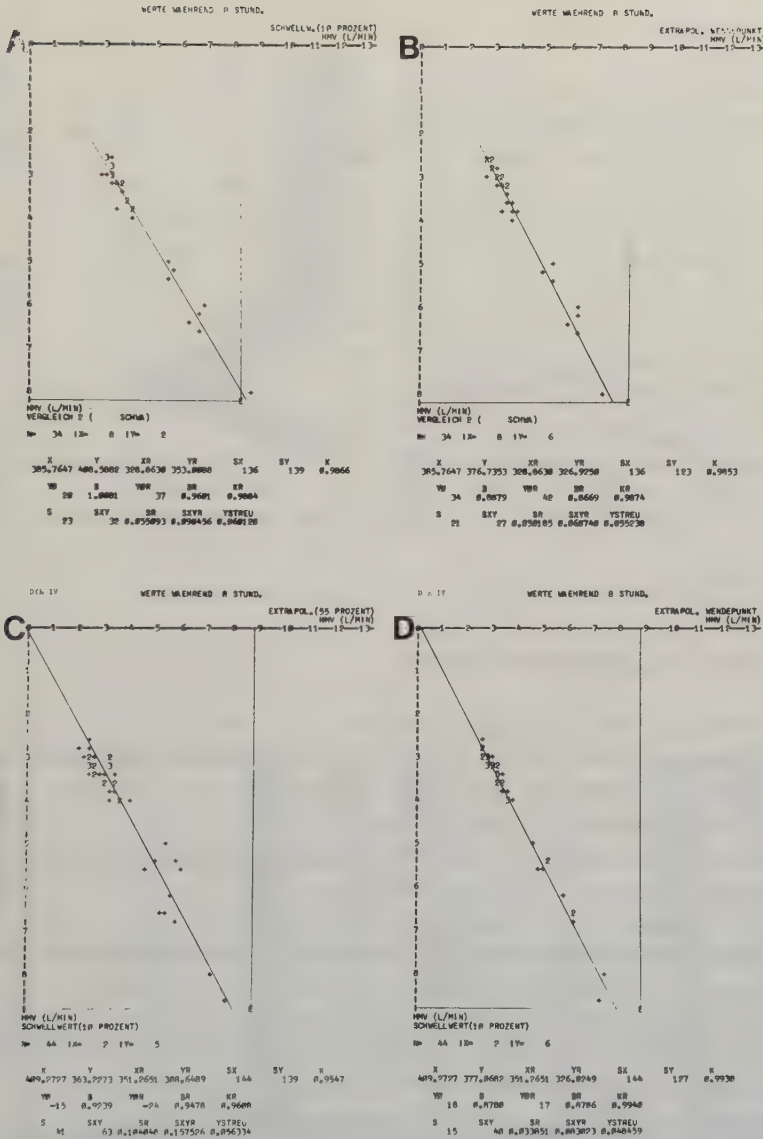


Abb. 14.11

Ergebnisse des Versuchs Dye IV (44 Kurven)

A: SCHWARZER - Schwellwert,

B: SCHWARZER - Wendepunkt

C: Schwellwert - 55% Extrapolation, D: Schwellwert - Wendepunkt

Noch schlechtere Ergebnisse bringt die Integration, weil reziprokulierender Farbstoff mitintegriert wird. Die Streuung des 55%-Verfahrens wird durch periodische Schwankungen der Verdünnungskurven hervorgerufen (vgl. Abb. 13.1 C), gegen die sich das Wendepunktverfahren als unempfindlicher erweist. Die 67%-Extrapolation und die Differentiation korrelieren gegenüber den vorher genannten Verfahren schlechter (Übersicht über alle Korrelationen in Tabelle 14.3). Nach der Streuung (YSTREU) ergibt sich folgende Rangreihenfolge: Wendepunkt (5,52%), Schwellwert (6,01%), 55%-Extrapolation (6,52%), 67%-Extrapolation (7,81%) und Integration (9,86%). Die Größe der Mittelwerte rundet schließlich das Gesamtbild ab, das sehr positiv für das Wendepunktverfahren ausfällt: Integration 3,18, Schwellwert 4,09, 67%-Extrapolation 3,27, 55%-Extrapolation 3,58, Wendepunkt 3,77 und SCHWARZER 3,86 1/min.

14.4 Einfluß des Glättungsverfahrens

Vor der Berechnung des Herzzeitvolumens durch den Computer wird die Verdünnungskurve nach dem in Abschnitt 8 beschriebenen Schema geglättet. Diese Glättung beeinflusst alle Ergebnisse mit Ausnahme des Integrations- und des Dreiecks-Verfahrens. In Abbildung 14.12 und 14.13 ist zu sehen, wie 2 Verdünnungskurven durch sie verändert werden. Die Farbstoffverdünnungskurve (Abb. 14.12) behält ihr Maximum bei, da dieses flach ist, und erhält insbesondere eine glattere Ableitung (hier: differenzierte Kurve), in der nun schon die Herzaktionen deutlich hervortreten. Als Temperaturverdünnungskurve wird (in Abb. 14.13) eine solche demonstriert, die durch einen starken Netzbrumm gestört ist. Die nach dem Glätten erhaltene Kurve und ihre Ableitung lassen keine Spuren mehr von diesem Brummen erkennen. Um den Beweis zu erbringen, daß das Glättungsverfahren für die Berechnung von Herzzeitvolumina wirklich eine Verbesserung bringt, wurden die Ergebnisse einiger Versuche vergleichsweise auch ohne Glättung

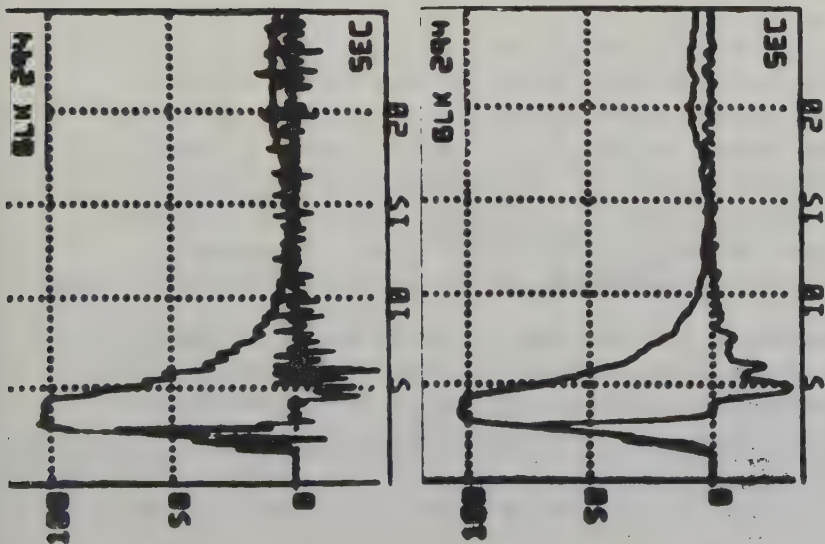


Abb. 14.12 Wirkung von 5 Glättungsschritten auf eine Verdünnungskurve und ihre Ableitung (oben: ungeglättet, unten: geglättet)

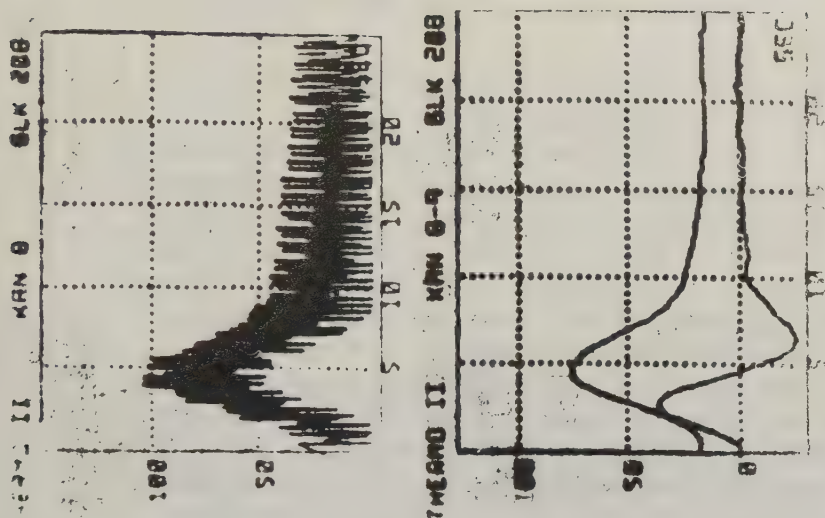
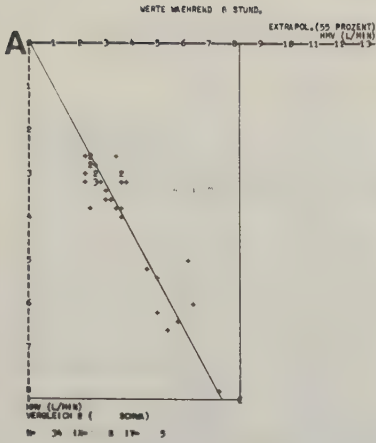


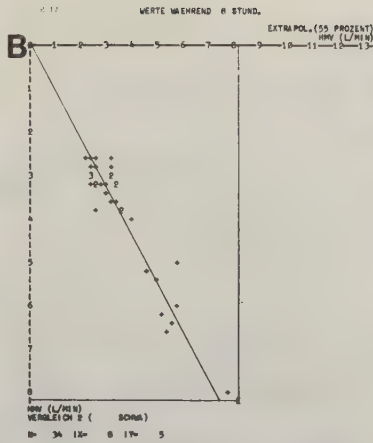
Abb. 14.13 Wirkung von 30 Glättungsschritten auf eine stark gestörte Kurve und ihre Ableitung (oben: ungeglättet, unten: geglättet)

berechnet. In Abbildung 14.14 sind links die Ergebnisse der ungeglätteten Farbstoffverdünnungskurven des Versuchs Dye IV und rechts die derselben Kurven jedoch nach Glättung korreliert. Die Regressionsgeraden und die Mittelwerte ändern sich durch die Glättung wenig, aber die Streuung um die Regressionsgerade wird kleiner, was sich auch in einer Verbesserung der numerischen Statistik äußert. Dies trifft besonders für das 55%-Extrapolationsverfahren zu, bei dem im Vergleich zu SCHWARZER das K von 91,1% auf 94,4% steigt und das S von 0,56 auf 0,34 l/min fällt (Abb. 14.13 oben). Die Ergebnisse des Wendepunkt- und des Schwellwertverfahrens werden wenig beeinflusst: Ohne die Glättung fällt beim Wendepunktverfahren 1 Punkt heraus (zu großes HMV berechnet), der durch Glättung in den Sollbereich zurückgeführt wird (vgl. Abb. 14.14 unten). Die Änderung der numerischen Statistiken durch die Glättung bei anderen Versuchen ist in Tabelle 14.4 zusammengefaßt. Eine nennenswerte Änderung der Mittelwerte ($\bar{X}$ oder $\bar{Y}$) findet nirgendwo statt ebensowenig wie eine Verkleinerung von K, eine Vergrößerung von S oder eine Vergrößerung von YSTREU infolge der Glättung. Das heißt, daß nirgends eine Verschlechterung eintritt. Eine Verbesserung dagegen wird mehr oder weniger ausgeprägt bei Thermo IV und Dye IV erreicht, am stärksten beim 55%-Extrapolations- und weniger ausgeprägt beim Wendepunktverfahren. Das kommt dadurch zustande, daß das letzte Verfahren weniger stark von einem glatten Kurvenverlauf abhängig ist (vgl. Ergebnisse von Thermo II in Abschnitt 14.3.3). Bemerkenswert ist auch die Verbesserung der Standardabweichung S des Schwellwertverfahrens gegenüber der Integration (letztere unabhängig von Glättung) von $S=0,27$ (ungeglättet) auf $S=0,19$ l/min (geglättet) bzw. von $SR=5,33\%$ auf $SR=3,98\%$.

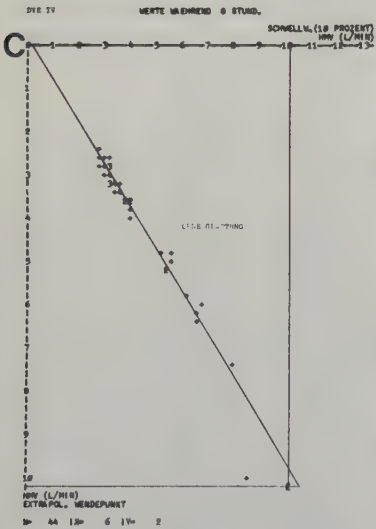
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die standardmäßige Glättung eine höhere Sicherheit gegen kurzdauernde Störungen der Verdünnungskurven gegeben ist. Andererseits verschlechtern sich die Berechnungen aus ungestörten Kurven durch die Glättung nicht.



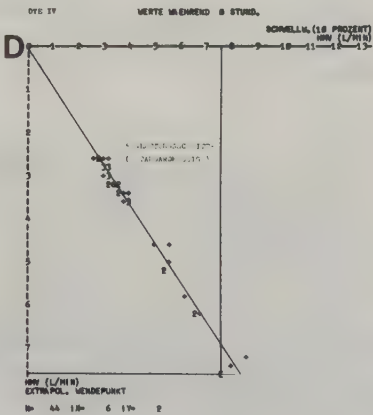
X	Y	XR	YR	SE	SY	K
385,7647	355,3580	389,8630	384,0193	136	136	0,9106
WB	B	YBR	BR	KR		
5	0,9887	13	0,8901	0,9021		
B	SKY	BR	SKYR	YSTREU		
56		65	0,140666	0,140030	0,877940	



X	Y	XR	YR	SE	SY	K
385,7647	357,7647	389,8630	387,4097	136	136	0,9444
WB	B	YBR	BR	KR		
0	0,9061	21	0,8710	0,9017		
B	SKY	BR	SKYR	YSTREU		
43		33	0,110877	0,1139947	0,880055	



X	Y	XR	YR	SE	SY	K
387,9945	46,7873	389,7423	353,1871	149	143	0,9799
WB	B	YBR	BR	KR		
47	0,9377	22	1,0057	0,9806		
B	SKY	BR	SKYR	YSTREU		
20		30	0,047997	0,083556	0,898740	



X	Y	XR	YR	SE	SY	K
377,0002	409,8771	386,7879	353,1884	127	144	0,9930
WB	B	YBR	BR	KR		
-14	1,1823	-10	1,1132	0,9939		
B	SKY	BR	SKYR	YSTREU		
17		40	0,040440	0,09230	0,893344	

Abb. 14.14

Einfluß der Glättung auf die Korrelation in 2 Beispielen
A und B: Vergleich SCHWARZER - 55% Extrap. ohne und mit Glättung
C und D: Vergleich Wendepunkt - Schwellwert ohne und mit Glättung

Versuch	$\frac{y}{x}$		geglättet	ungeglättet
Thermo (24 Werte)	<u>10-Prozent-Schwellw.</u> Integration	Y	4,70	4,72
		SY	1,25	2,00
		K	99,5%	99,1%
		S	0,19	0,27
		YSTREU	5,6%	5,6%
	<u>Wendepunkt</u> Integration	Y	4,34	4,34
		SY	2,10	2,10
		K	98,5%	98,4%
		S	0,42	0,43
		YSTREU	6,4%	6,2%
Thermo I (79 Werte)	<u>55-Prozent-Extrapol.</u> Elektromagnet. Fluß	Y	6,62	6,68
		SY	3,04	3,05
		K	95,9%	95,5%
		S	0,86	0,91
		YSTREU	14,3%	14,9%
	<u>Wendepunkt</u> Elektromagnet. Fluß	Y	7,36	7,45
		SY	3,36	3,34
		K	96,3%	96,3%
		S	0,91	0,90
		YSTREU	15,8%	15,9%
Thermo IV (25 Werte)	<u>55-Prozent-Extrapol.</u> Wendepunkt	X	6,20	6,23
		SX	0,82	0,82
		Y	5,90	5,92
		SY	0,76	0,79
		K	98,4%	96,3%
		S	0,14	0,21
		YSTREU	2,8%	3,0%
	<u>67-Prozent-Extrapol.</u> Wendepunkt	X	6,20	6,23
		SX	0,82	0,82
		Y	4,65	4,64
		SY	0,66	0,66
		K	95,1%	94,9%
		S	0,20	0,21
		YSTREU	2,7%	2,6%
Dye IV (34 Werte)	<u>55-Prozent-Extrapol.</u> SCHWARZER	Y	3,58	3,56
		SY	1,31	1,36
		K	94,4%	91,1%
		S	0,43	0,56
		YSTREU	6,5%	7,9%
	<u>Wendepunkt</u> SCHWARZER	Y	3,77	3,90
		SY	1,23	1,50
		K	98,5%	96,5%
		S	0,21	0,39
		YSTREU	5,5%	7,7%

Tab. 14.4 Einfluß des Glättungsverfahrens auf die numerische Statistik einiger Vergleichspaare y/x
(Abkürzungen vgl. Anhang 18.1)

15 Diskussion

15.1 Methodischer Fehler bei der Indikatorverdünnung

Seit den grundlegenden Arbeiten von Stewart und Hamilton hat es zwar viele Weiterentwicklungen der Indikatorverdünnung nach stoßförmiger Injektion gegeben und der technische Fortschritt führte sicherlich bei einer Verkleinerung der Meßsysteme (, die sich heute bei der Thermodilution und bei der Fiberoptikmethode an Katheterspitzen der Größe 6F oder 7F anbringen lassen,) zu einer Steigerung der Meßgenauigkeit und Schnelligkeit. Die noch nicht zufriedenstellend geklärte Frage ist jedoch, warum trotz dieser Verbesserungen die Genauigkeit der Herzzeitvolumenbestimmung nicht in gleichem Maße zunimmt. Einige störende Einflüsse bleiben in der Stewart-Hamilton Formel unberücksichtigt: der Indikatorverlust, die mangelhafte Indikatormischung, die Rezirkulation und die "lokale Rezirkulation".

Ein echter Indikatorverlust tritt hauptsächlich bei der Thermodilution auf. Der dadurch resultierende Fehler bewirkt eine Vergrößerung des berechneten HZV. Ein scheinbarer Indikatorverlust entsteht bei der Thermodilutionsmethode durch den in-vivo-Kathetertotraum, in dem sich (durch langsamen Temperatúrausgleich) auf Bluttemperatur erwärmte Injektionslösung befindet. Den Indikatorverlust kann man näherungsweise durch Multiplikation des Ergebnisses mit einem konstanten Faktor, der empirisch ermittelt wurde, ausgleichen (z.B. 0,9 bei Zimmertemperatur; vgl. Abschnitt 5).

Die Mischung des Indikators mit dem Blut hängt von der Indikator-Art und Menge sowie vom Injektionsort und der Lage der Meßstelle ab. Bei Injektion vor dem rechten Herzen und Messung in nicht zu dichtem Abstand hinter der Injektionsstelle (, wie sie z.B. durch den Swan-Ganz- oder den Fiberoptik-Katheter ermöglicht wird,) ergibt sich eine optimale Mischung (RYAN et al., 1961). Auch die mit dem Ballon mögliche Zentrierung den Katheters im

Gefäß ist wichtig, weil bei laminarer Strömung die Geschwindigkeit des Blutes an der Gefäßwand null ist, und das Strömungsvolumen am besten durch das in der Mitte strömende Blut repräsentiert wird.

Schon Hamilton beschrieb ein Verfahren, mit dessen Hilfe er die Rezirkulation ausschloß (HAMILTON, 1928, 1932; KINSMAN, 1929). Dieses beruht auf 2 Voraussetzungen: Erstens soll sich die Verdünnungskurve gesetzmäßig verhalten (exponentieller Abfall) und zweitens sollen rezirkulierende Teilchen erst in einem späteren Teil des abfallenden Schenkels der Kurve eintreffen. Der Einfluß der Rezirkulation wird durch die Verkürzung des Abstandes zwischen Injektions- und Meßort entscheidend verringert. Die Verdünnungskurven verschmälern sich und die Rezirkulation trifft relativ später ein. Die Verkürzung des Abstandes hat jedoch auch ihre Grenzen: Bei zu starker Verkürzung kann die Mischung des Indikators mangelhaft sein oder die Verdünnungskurve so schmal geworden sein, daß das Ergebnis von den Zufälligkeiten eines einzelnen Herzschlages abhängig wird. Bei der Thermodilution verringert sich die Rezirkulation, weil der Indikator seine Temperatur bei der Passage durch das Kapillarbett von Lunge und großem Kreislauf der Körpertemperatur angleicht. Trotzdem hat auch bei der Thermodilution die Rezirkulation einen störenden Einfluß, der sich vor allem bei langen Integrationszeiten und bei großen Herzzeitvolumina auswirkt. Eine Abschätzung des Rezirkulationsfehlers (max. -13,3%) erfolgt im Anhang (Abschn.18.2).

Die "lokale Rezirkulation" wird durch Verlust von Kälte in die Gefäßwände bewirkt, die mit einer Verzögerung wieder im Blutstrom erscheint (MEISNER et al., 1974). Bei der Thermodilution bewirkt sie einen (im Vergleich zu dem steilen exponentiellen Abfall, der aus dem direkt mit dem Blutstrom transportierten Indikator resultiert,) verzögerten Abfall mit einer größeren exponentiellen Zeitkonstante. Eine Vernachlässigung der lokal rezirkulierenden Teilchen kommt einem Indikatorverlust gleich, während

die Mitintegration des gesamten rezirkulierenden Anteils einen langsameren Teilchenstrom mit einschließt, der nicht repräsentativ für das intravasale Stromvolumen ist. Das berechnete HZV wird zu klein und wird zusätzlich noch verringert durch den größeren Einfluß der Gesamtkreislauf-Rezirkulation bei längeren Integrationszeiten. Trotzdem hat die Mitintegration des lokal rezirkulierenden Anteils in tierexperimentellen Untersuchungen von MEISNER (et al., 1974) zu einer Verbesserung der Ergebnisse (verglichen mit der elektromagnetischen Flußmessung) geführt. Dies liegt daran, daß ein geeignetes Extrapolationsverfahren als Alternative nicht zur Verfügung stand. Zur Beantwortung der Frage, ob die durch lokale Rezirkulation hervorgerufene Abbiegung einen Anteil darstellt, der mitintegriert werden muß, kann man auch die Arbeit von BUSSMAN (et al., 1971) heranziehen, der bei simultanen Faseroptik- und Temperaturmessungen (ebenfalls tierexperimentell) bis zu 20% hinunter einen parallelen exponentiellen Abfall mit gleicher Zeitkonstante für die Faseroptik- und die Thermodilutions-Kurven erhielt. Von der Annahme ausgehend, daß das HZV durch die Faseroptikkurve gut repräsentiert wird, müßte auch die Thermodilutionskurve bis 20% nach exponentieller Extrapolation das HZV gut repräsentieren. Die Abbiegung der Temperaturkurve findet erst unterhalb von 20 % statt. Untersuchungen am Menschen zufolge erfolgt die Abbiegung der Kälteverdünnungskurve dort etwas später: GANZ (et al., 1971) untersuchte 18 Patienten nach Myokardinfarkt und fand, daß die Thermodilutionskurven bis mindestens 9% des Spitzenwertes exponentiell bleiben. Bei Abbruch der Integration bei 5% erhielt er verglichen mit exponentieller Extrapolation ein um maximal 3% zu großes HZV.

Die Extrapolationsverfahren setzen nicht nur die Gültigkeit der Voraussetzungen der Stewart-Hamilton Formel voraus (vgl. Abschn. 2.1), sondern speziell das Gesetz des exponentiellen Abfalls der Verdünnungskurven. Inwieweit dieses Gesetz aus einfachen Annahmen (ideale Mischkammer oder bewegte Flüssigkeits-

säule mit Diffusion) abgeleitet werden kann, wird in den Abschnitten 3 und 4 erläutert. Das Mischungsmodell liefert einen exakt exponentiellen Abfall. Dagegen resultiert aus dem Diffusionsmodell nur im Sonderfall eine exponentiell fallende Kurve. Bei tierexperimentellen Untersuchungen erhaltene Verdünnungskurven stimmen im gesamten Verlauf sehr gut mit den verzerrten Gauss'schen Modellkurven des Diffusionsmodells überein. Dies wird am Beispiel von 5 Verdünnungskurven in Abschnitt 13.2 gezeigt. Alle in den Tierexperimenten erhaltenen Verdünnungskurven sind vergleichbar mit Modellkurven, die im halblogarithmischen Maßstab eine mehr oder weniger starke Rechtskrümmung vorweisen (Symmetriefaktor s zwischen 0,5 und 200 aus Abschnitt 4.6). Auf Grund dieser Rechtskrümmung wird bei der Extrapolation die Gesamtfläche unter der Kurve mehr oder weniger überschätzt. Im Extremfall wird die aus dem Diffusionsmodell abgeleitete Kurve auf der einen Seite einer fallenden Exponentialkurve ($s=0,5$) und auf der anderen Seite einer Gauss'schen Normalverteilung ("Glockenkurve"; $s \geq 200$) ähnlich.

Dividiert man die rechte Seite der in dieser Arbeit abgeleiteten Diffusionsmodell-Gleichung (4.20) durch die Zeit t , dann ist sie mit der von SHEPPARD (1962) gefundenen Gleichung bis auf die Konstantendefinition identisch. Die Modellkurven der vorliegenden Arbeit sind im Prinzip den Kurven von Sheppard ähnlich. Sie stimmen jedoch besser mit Gauss'schen Normalverteilungen überein und sind bei großer Asymmetrie (kleines s) im halblogarithmischen Maßstab weniger stark linksgekrümmt.

In Abschnitt 6 sind einige Berechnungsverfahren zusammengestellt, die für die digitale Technik realisiert werden. Das einfachste Verfahren ist das Integrationsverfahren. Die Integrationszeit wurde mit 25 Sekunden (gleich Aufnahmezeit) fest vorgegeben. 2 schon häufiger verwendete Verfahren wurden modifiziert: Einerseits wurde dem Schwellwertverfahren in der bisher üblichen

Form (Integration bis 10% der Differenz zwischen Anfangs- und Maximal-Wert) das 5%-Verfahren (Integration bis 5% der Differenz zwischen Endwert nach 25 Sekunden und Maximalwert) gegenübergestellt. Das 5%-Verfahren integriert bei der Thermodilution ungefähr bis dort, wo augenscheinlich der steil abfallende Teil der Kurve in den flach abfallenden übergeht. Durch diese Änderung wurden bei der Thermodilution deutlich bessere Ergebnisse erzielt als mit der ursprünglichen Fassung des Schwellwertverfahrens. Auch die Ausfallrate der 10%-Methode, die dadurch entsteht, daß der 10%-Punkt nicht bei jeder Kurve gefunden wurde, verschwand bei der 5%-Methode.

Andererseits wurde das echte Extrapolationsverfahren in der Form des 55%-Verfahrens verbessert in Form des Wendepunktverfahrens. Die Verbesserung drückt sich theoretisch aus sowohl durch die Verringerung des systematischen oder absoluten Fehlers (Grundlage Diffusionsmodell) als auch durch die Verkleinerung der Streuung des berechneten HZV bei zufälligen oder periodischen Störungen der Meßkurve (vgl. Anhang 18.2 und 18.3). Erzielt wurde die Verbesserung durch 3 Maßnahmen: die Wahl des Wendepunktes als obere Grenze, die Verbreiterung des Extrapolationsbereiches von 75 bis 55% auf 70 (normale Wendepunktlage bis 40% und die Heranziehung der Fläche des Extrapolationsbereiches für die Berechnung der extrapolierten Fläche.

Bei ihrem Wendepunkt fällt die Verdünnungskurve am steilsten ab. Hier wurde der Beginn des exponentiellen Abfalls angenommen, weil die Exponentialkurve zu Beginn am steilsten abfällt. Nach der Diffusionstheorie kann die Lage des Wendepunktes, der etwa bei 70% liegt, mit Änderung des HZV, der Katheterlage oder bei verschiedenen Versuchstieren variieren. Die von allen anderen Verfahren geringsten Sollwertabweichungen des Wendepunktverfahrens zwischen -0,95% bis -4,6% (nächstbessere Ergebnisse beim Schwellwertverfahren zwischen +1,33% und 7,6%) bei Simulation verschiedener glatter Kurven am Computer ist Tabelle 15.1 zu entnehmen (Näheres s. Abschn. 9). Ein weiterer Vorteil der Wahl des Wendepunktes als obere Grenze liegt in der um

36,5% verminderten Schwankung der HZV-Berechnung bei periodischen Störungen der Verdünnungskurve, da der Funktionswert am Wendepunkt unbeeinflusst von der Störung bleibt.

Die Mitberücksichtigung der Fläche des Extrapolationsbereiches für die Berechnung der extrapolierten Fläche bringt einen Rückgang der Streuung bei periodischer Störung um 8,6% (relativ). Schließlich wird durch die größere Bereichsbreite eine theoretische Verminderung der Streuung um -42% bewirkt (s. Anhang 18.3).

Alle Effekte zusammen bewirken einen Rückgang der Streuung bei der HZV-Berechnung von -3,3% auf -1,07% (bei einer Störgröße von 1% bezogen auf das Kurvenmaximum). Einen zusammenfassenden Überblick über alle bei den verschiedenen Verfahren theoretisch zu erwartenden Fehler gibt Tabelle 15.2.

15.2 Art der Durchführung

Die bisher durchgeführten Vergleiche verschiedener Berechnungsverfahren des Herzzeitvolumens, z.B. BECHIMOL (et al., 1965), S. SINCLAIR (et al., 1965), DALBY (et al., 1967), GLASSMAN (et al., 1967), S.H. TAYLOR (et al., 1967) sowie LEIGHTON und CZEKAJEWSKI (1971) verglichen immer verschiedene Analog- oder Digital-Geräte untereinander oder mit manuellen Techniken. Dabei traten so viele Unwägbarkeiten auf, daß man nicht zu einem signifikant besseren Ergebnis eines Verfahrens kommen konnte. Um die verschiedenen störenden Effekte auseinander halten zu können und um zu objektiven Ergebnissen zu kommen, wurde folgende Art der Durchführung gewählt:

1. Reproduzierbarkeit. Die Abspeicherung der Verdünnungskurven auf die Magnetplatte (pro Kurve 1 Spur, freie Kapazität 811 Spuren) ermöglicht wahlweise die sofortige oder spätere Auswertung. Verdünnungskurven können auch in einfacher Weise von einem Magnetbandgerät auf Platte übernommen werden (durchgeführt

	Exponentielle Modellkurve (Mischungsmodell)		Gauss'sche Modellkurve (Diffusionsmodell)		Gauss'sche Normal- verteilung
Zahl der Glättungsschritte	0	5	0	5	50
Schwellwertverf.	<u>+7,6%</u>	+6,3%	+2,9%	+3,1%	<u>+1,33%</u>
67%-Extrapolation	<u>+15,8%</u>	-0,95%	-21,4%	-20,8%	<u>-30,0%</u>
55%-Extrapolation	<u>-0,76%</u>	-1,14%	-7,1%	-6,0%	<u>-8,55%</u>
Wendepunktverf.	-1,33%	<u>-0,95%</u>	-4,6%	<u>-4,6%</u>	-4,55%

Tab. 15.1 Sollwertabweichungen der berechneten HMV nach
Simulation von 3 Kurven am Computer (vgl. Abschn. 9)

	Bemerkungen	Kurve ausge- wertet bis	rel. systematischer Fehler bei			Streuungsfehler bei gestörter Kurve ($S'=0,5$)	
			2 l/min	5 l/min	10 l/min	Annahme über Kurven- abweichung (rel. zum Maximum)	Flächenfeh- ler bei 1% Abweichung (rel. zum Maximum)
Integration		25 sec	Rezirkulationsfehler pos. $<-4,17\%$ $\approx 13,3\%$			-	-
Schwellwert	Fehler größer, wenn bei 10% Kurve horizont.	10%	Fehler durch Flächen- vernachlässigung $+4,2\%$			+1% Fehler bei 10% des Max.	-0,5%
Dreieck		25 sec	Rezirkulationsfehler über- kompen- unter- kompen- siert kompen- siert			-	-
67%-Extrap.	Eichfakt. individ. verschied.	67%	Eichfaktor abhängig von HZV $+6\%$ -10% -19%			+1% Fehler bei 67% des Max.	-0,5%
55%-Extrap.		55%	$<-6,7\%$ Diffusions- modell- kurve fällt			-1% bei 75%, +1% bei 55%	-3,3%
Wendepunkt		40%	$<-3,5\%$ nicht exponentiell			-1% bei Wdp. +1% bei 40%	-1,07%

Tab. 15.2 Zusammenfassung der auf theoretischem Wege gewonnenen
Fehlerabschätzungen des HMV (vgl. Anhang 18.2 und 18.3)

bei Thermo II). Schließlich wurde eine Datensicherung durch Kurvenausgabe auf Lochstreifen vorgenommen.

2. Simulation verschiedener Modellkurven und Prüfung der Methoden zur Berechnung des Herzzeitvolumens durch sie. Aus Tabelle 15.1, die die Ergebnisse von Abschnitt 9 zusammenfaßt, ist ersichtlich, daß das Wendepunktverfahren die geringste Variation des berechneten Herzminutenvolumens gegenüber dem Sollwert bei 3 verschiedenen Kurventypen aufweist (-0,95% bis -4,6%). Das nächstbeste Verfahren (Schwellwert) variiert schon fast doppelt so stark (+1,33% bis 7,6%). Die Unabhängigkeit des Wendepunktverfahrens vom Kurventyp ergibt sich aus der flexiblen oberen Grenze.

3. Digitale Technik. Sie ermöglicht eine klare Definition der Prozeduren. Die Berechnungen sind jederzeit exakt wiederholbar. Schnelle Änderungen (Software) können durchgeführt werden.

4. Integrierte statistische Auswertung. Das in Abschnitt 7 beschriebene Vorgehen ermöglicht sofort nach der Berechnung die statistische Auswertung ohne manuelle Eingriffe. Nach einer Änderung der Berechnungsprozedur (Vermehrung oder Verminderung der Glättungsschritte, Verbesserung eines numerischen Verfahrens) und Berechnung der gespeicherten Kurven kann sofort die nächste statistische Auswertung erfolgen und die Ergebnisse können verglichen werden. Das erneute Durchrechnen eines Versuchs mit 80 Verdünnungskurven dauert einschließlich der Anfertigung von neuen Statistik-Ausdrucken etwa 1 Stunde.

5. Prinzip der gleichen Bedingungen. Alle Berechnungsverfahren arbeiten mit den exakt gleichen Kurven. Diese Kurven sind in gleicher Weise geglättet und der Bezugspunkt (Anfangstemperatur oder Anfangskonzentration) wird in gleicher Weise ermittelt.

6. Optimierung. Verschiedene Einflüsse auf die berechneten Herzminutenvolumina wurden unabhängig voneinander optimiert:

a) Berechnungsverfahren. Von 8 verglichenen Berechnungsverfahren erwies sich das Wendepunktverfahren als das beste (s.u. unter Versuchsergebnisse).

b) Nullpunktfindung. Sie erwies sich bei Anschluß an das EDWARDS-Gerät als notwendig, weil dieses keinen exakten Nullabgleich machte. Die ersten 10 Werte (über 0,64 sec) werden gemittelt. Trotz eines anderen Nullabgleichs bei SCHWARZER ergab sich mit diesem eine sehr gute Korrelation der Ergebnisse (vgl. Dye III und Dye IV Seite 88).

c) Glättung. Der Einfluß des Glättungsverfahrens auf simulierte Kurven wird in Abschnitt 9 untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15.2 zusammengestellt. Die Verfahren erweisen sich in folgender Reihenfolge gegen Glättung unempfindlich (Ergebnisänderung bei Gauss'scher Modellkurve und Exponentialkurve hinter den Verfahren in Klammern): Wendepunktverfahren (0,0% , +0,38%), Schwellwertverfahren (+0,2% , -1,3%), 55%-Extrapolation (+1,1% , -0,28%) und 67%-Extrapolation (+0,6% , -16,75%). Das Verhalten gegenüber der Gauss'schen Modellkurve ist dabei stärker zu bewerten. Der Einfluß des Glättungsverfahrens auf berechnete HMV-Werte im statistischen Vergleich wird in Abschnitt 14.4 behandelt. Die Korrelationskoeffizienten werden um maximal 3,3% (55%-Extrapolation) erhöht aber nie erniedrigt. Die Mittelwerte werden mit maximal 3,5% wenig beeinflusst.

d) Abtastung und Dauer der Kurven. Die Verdünnungskurven zweier Versuche (Thermo und Thermo I) wurden im Abtastabstand von 32 msec aufgenommen. Bei allen Verfahren ergab das Überspringen jedes 2. Punktes bei der Auswertung keine veränderten Ergebnisse. Deshalb wurde wegen der erhöhten Rechengeschwindigkeit und der geringeren Kapazität der Daten (z.B. bei Datensicherung auf Lochstreifen) als endgültiger Abtastabstand 64 msec gewählt. Die Kurven können mit dem zur Verfügung stehenden Rechner nur über maximal 25 Sekunden aufgenommen werden. Diese Zeit wurde dann auch für die Dauer der Kurvenaufnahme gewählt.

15.3 Versuchsergebnisse

Einzelheiten der Versuchsergebnisse werden in Abschnitt 14 behandelt. Dabei werden die Ergebnisse auf 4 Arten in Gruppen oder nach bestimmten Gesichtspunkten untersucht:

1. Vergleich von Verdünnungskurven mit Modellkurven. In Abbildung 13.1 (S.58) ist die recht gute Übereinstimmung des fallenden Schenkels von 3 Verdünnungskurven mit Exponentialkurven gezeigt, während die Abbildungen 13.2 und 13.3 (S.61 und 62) die Ähnlichkeit von 5 Verdünnungskurven mit Gauss'schen Modellkurven demonstrieren. Die Modellgrößen (z.B. Querschnitt und Geschwindigkeit) können berechnet werden.

2. Vergleich der zeitlichen Änderung des nach verschiedenen Methoden berechneten Herzzeitvolumens. Das erstellte Programmsystem ermöglicht die Darstellung des zeitlichen Verlaufes von Herzzeitvolumina. Abbildung 14.1 (S.67) zeigt den bei verschiedenen Verfahren unterschiedlichen Verlauf des HMV. Die größere klinische Aussagekraft des Wendepunkt- gegenüber dem Integrationsverfahren oder auch gegenüber EDWARDS wird hier demonstriert.

3. Vergleich aller Verfahren mit Referenzverfahren. Einzelheiten zu den Geräten (EDWARDS, EMF, SCHWARZER) sind dem Abschnitt 12 zu entnehmen. Der Vergleich bei Thermodilutionsmessungen mit den am EDWARDS abgelesenen Ergebnissen (analog errechnet nach der Integrationsmethode) ist nur bedingt brauchbar, da dieses Gerät keinen exakten Nullabgleich machte (Defekt). Trotzdem zeigten sich bei den Versuchen Thermo und Thermo II Unterschiede der Korrelationen. Die Abweichung von der Regressionsgeraden S betrug bei den beiden Versuchen für das Integrations- 0,4 bzw. 0,55, für das Schwellwert- 0,47 bzw. 0,56 und für das Wendepunkt-Verfahren 0,41 bzw. 0,54 l/min (s. Tab. 14.3). Die Schwellwertmethode korreliert also gegenüber den beiden anderen Methoden

etwas schlechter. Eine Verschlechterung des Wendepunktverfahrens gegenüber der Integration ist nicht zu erkennen, obgleich es die Kurve nur bis 40% auswertet.

Beim Vergleich von 82 Thermodilutionsergebnissen mit den am EMF abgelesenen Werten fällt auf, daß alle Ergebnisse des Computers ziemlich stark streuen. Dies kommt durch zu späte Übernahme der Kurven zustande (Bedienungsfehler; außerdem natürlich systematisch bedingte Unterschiede des EMF gegenüber der Thermodilution). Um die recht unterschiedlichen Mittelwerte der einzelnen Verfahren mit zu berücksichtigen, soll hier die mittlere Abweichung von der Regressionsgeraden S auf den Mittelwert des untersuchten Verfahrens Y bezogen werden, nachdem von diesem der Abschnitt auf der y-Achse YO abgezogen wurde. Die Ergebnisse des Korrelationskoeffizienten K und des bezogenen Fehlers in Klammern hinter den Methoden $(K, \frac{S}{Y - YO})$ lauten dann: Integration (90,1%, $\pm 20,6\%$), Schwellwert (84%, $\pm 24\%$), Dreieck (93,2%, $\pm 16,5\%$), 67%-Extrapolation (94,9%, $\pm 15,8\%$), 55%-Extrapolation (95,8%, $\pm 12,8\%$), Wendepunkt (96,3%, $\pm 12,1\%$), Differentiation (89%, $\pm 21,3\%$) und EDWARDS (96,3%, $\pm 13,3\%$). Das Wendepunkt- und das 55%-Extrapolationsverfahren schneiden also am besten ab. Ganz besonders hervorzuheben ist auch die Tatsache, daß die Regressionsgeraden dieser beiden Verfahren verglichen mit EMF fast durch den Nullpunkt des Koordinatensystems gehen (sehr gute direkte Proportionalität; vgl. Abbildung 14.7 A und B, S.82).

Für 50 Faseroptikmessungen stand als externe Vergleichsmöglichkeit das Gerät von SCHWARZER zur Verfügung. Dieses arbeitet nach einer 7%-Schwellwert-Methode. Die größten Korrelationskoeffizienten sind deshalb mit der 10%-Methode des Digital-Computers zu erwarten. Mit Abstand die höchsten Korrelationskoeffizienten K und den günstigsten Mittelwertquotienten ($MQ = \text{Mittelwert der Methode} / \text{Mittelwert von SCHWARZER}$) erzielt dann auch das 10%-Schwellwertverfahren (Dye III: 6 Werte, $K=96,5\%$, $MQ = \frac{2,28}{2,21}$; Dye IV: 34 Werte, $K=98,7\%$, $MQ = \frac{4,09}{3,86}$).

Nicht weniger gut schneidet jedoch bei diesem Vergleich das Wendepunktverfahren ab (Dye III: $K=97,2\%$, $MQ=\frac{2,22}{2,21}$; Dye IV: $K=98,5\%$, $MQ=\frac{3,77}{3,86}$). Der absolute bzw. relative Fehler gegenüber der Regressionsgeraden beträgt bei Dye IV $0,21$ l/min bzw. 5% . Die entsprechenden Werte gegenüber der Identitätsgeraden sind mit $0,27$ l/min bzw. $6,1\%$ nicht viel schlechter (alles noch bezogen auf das Wendepunktverfahren). Berücksichtigt man die unterschiedliche Technik in dem Analog- und dem Digital-Computer und außerdem noch die Übertragungswege zwischen den beiden Rechnern, so kann man diese Ergebnisse als sehr gut bezeichnen. Wenn die Abtastung, der Nullabgleich und die Glättung des Digital-Computers nicht optimal wären, würden die Ergebnisse schlechter sein. Auch das Wendepunktverfahren, das die Kurven nur bis 40% herunter (SCHWARZER: 7%) auswertet, kann hiernach wie schon früher als optimal (extrapolierend) bezeichnet werden.

4. Vergleich aller Verfahren untereinander.

a) Der Vergleich aller Temperatur- und Farbstoffergebnisse bei 268 Verdünnungskurven aller internen Methoden ergibt, daß 3 Paare am besten korrelieren. Diese Paare, die in Abbildung 14.2 gegenübergestellt sind (S.70), korrelieren in folgender Reihenfolge am besten (Korrelationskoeffizient K und bezogene Abweichung von der Regressionsgeraden $\frac{s}{y - y_0}$ in Klammern):

Wendepunkt - 55% Extrapolation	(97,8% , $\pm 10,8\%$),
Wendepunkt - Schwellwert	(97,3% , $\pm 11,6\%$) und
Schwellwert - Integration	(96,9% , $\pm 11,4\%$).

b) Die entsprechenden Ergebnisse lauten für alle Temperaturmessungen (218 Kurven; Fiberoptikkurven unberücksichtigt):

Schwellwert - Integration	(98,5% , $\pm 7,35\%$),
Wendepunkt - 55% Extrapolation	(97,8% , $\pm 10,2\%$),
Wendepunkt - Schwellwert	(97,1% , $\pm 11,3\%$),
Wendepunkt - Integration	(96,3% , $\pm 13,5\%$) und
Schwellwert - 55% Extrapolation	(95,0% , $\pm 14,0\%$).

Die Verfahren Integration und 10%-Schwellwert scheinen insbesondere bei der Thermodilution enge Verwandtschaft zu haben. Bei insgesamt 23 Thermodilutionskurven (von 218), bei denen alle anderen Verfahren vernünftige Werte ergeben, liegt der 10%-Wert der Kurve außerhalb von 25 Sekunden (kein Ergebnis). Ebenfalls enge Verwandtschaft zeigt das Paar Wendepunkt - 55%-Extrapolation. Insbesondere geht die Regressionsgerade am nächsten durch den Nullpunkt des Koordinatensystems. Die Streuung geht zum großen Teil auf das Konto der 55%-Extrapolation (besonders bei den Versuchen Thermo II und Dye IV). Die Mittelwertquotienten betragen bei der Thermodilution (218 Kurven), wenn das jeweilige Verfahren (Zähler) mit dem Wendepunktverfahren (Nenner) verglichen wird: Integration $\frac{4,76}{5,64} = 84,4\%$, Schwellwert $\frac{5,71}{5,89} = 96,9\%$ und 55%-Extrapolation $\frac{5,19}{5,64} = 92\%$. Der Mittelwert-Unterschied von -8% zwischen dem 55%-Extrapolations- gegenüber dem Wendepunktverfahren läßt sich teilweise durch die Annahme einer verzerrten bzw. unverzerrten Gauss'schen Modellkurve erklären (s. Abschn. 9: -2,6% bzw. -4,2%), teils müssen auch andere Effekte (z.B. Kurvenverzerrung infolge der Trägheit der Temperaturmessung) eine Rolle spielen. Bei der (schnelleren) Fiberoptikmessung dagegen liefern diese Mittelwertquotienten zwischen dem 55%-Extrapolations- (bzw. Schwellwert-) als Zähler und dem Wendepunktverfahren als Nenner bessere Übereinstimmung mit Modellkurven-Ergebnissen:

Exponentialk.(ungeglätt.):	523/520=	1,006	(	567/520=	1,09	)
Gauss'sche Modellkurve:	482/495=	0,974	(	534/495=	1,079	)
Gauss'sche Normalvert.:	481/502=	0,958	(	533/502=	1,062	)
Dye III (6 Kurven):	229/222=	1,032	(	228/222=	1,027	) und
Dye IV (44 Kurven):	363/377=	0,963	(	409/377=	1,085	)

Die gute Übereinstimmung dieser Quotienten mit der Theorie bei Dye IV erhält besonderes Gewicht durch die sehr hohen Korrelationskoeffizienten dieses Versuches zwischen "Schwellwert" "Wendepunkt" und SCHWARZER.

c) Beim Vergleich der Ergebnisse einzelner Versuche gibt es einige sehr gute Korrelationen (vgl. Tab. 14.3, S.76). Nur die besten seien hier erwähnt (Korrelationskoeffizient K und Abweichung von der Regressionsgeraden S in Klammern):

Thermo: 24 Kurven, Wendep.- 55% Extrap. ($99,8\% \pm 0,12$ l/min),

Thermo I: 82 Kurven, Wendep.- 55% Extrap. ($99,5\% \pm 0,3$ l/min),

Thermo II: 87 Kurven, Schwellw.- Integrat. ($97,6\% \pm 0,17$ l/min),

Thermo IV: 25 Kurven, Wendep.- 55% Extrap. ($98,4\% \pm 0,14$ l/min),

Dye III: 6 Kurven, Wendep.- 55% Extrap. ($98,5\% \pm 0,07$ l/min) und

Dye IV: 44 Kurven, Schwellw.- Wendep. ($99,3\% \pm 0,15$ l/min).

Auch bei dem Versuch Dye III ist bei dem obigen Vergleich der Abschnitt auf der y-Achse schon sehr klein ($Y_0 = 0,03$ l/min), obgleich nur 6 Werte vorliegen. Alle diese Ergebnisse sollen jedoch nur eine Größenordnung des Fehlers bei bestmöglicher Übereinstimmung liefern. Insgesamt sind die Verfahren an den in Tabelle 14.3 auftretenden besten Korrelationen (jeweils stark umrahmt) in folgender Anzahl beteiligt: Wendepunkt 9, Schwellwert 6, 55%-Extrapolation 5, Integration 3, Dreieck 3 und 5%-Methode 2 mal. Dieses Bild würde zu Ungunsten des Integrations- und Schwellwertverfahrens verschoben, wenn die Verwandtschaft beider Verfahren unberücksichtigt bliebe (mit externen Verfahren korreliert die Integration nie am besten).

Schließlich läßt sich die Eignung einzelner Verfahren wie folgt zusammenfassen:

Für die Thermodilution hat das Wendepunktverfahren einen klaren Vorsprung vor der 55%-Extrapolation und der 5%-Methode, die dem 10%-Schwellwertverfahren vorzuziehen ist. Für die Farbstoffverdünnung sind das Schwellwert- und das Wendepunktverfahren gleichwertig.

Bei sehr kleinen Herzminutenvolumina oder früher Rezirkulation sind die Verfahren am besten brauchbar, die mit dem geringsten Teil der Kurve auskommen: 67%-Extrapolation bis 67%, 55%-Extrapolation bis 55% und das Wendepunktverfahren bis 40%. Das Wendepunktverfahren eignet sich sehr gut als Universalmethode.

16 Zusammenfassung

Das Herzzeitvolumen ist nach neuen Erkenntnissen ein ganz entscheidender Parameter (neben anderen invasiven und nicht invasiven Parametern wie Pulsfrequenz, Blutdruck, enddiastolischem Pulmonalarteriendruck, Lactatgehalt im Blut u.a.) zur Beurteilung eines Patienten bei der Intensivüberwachung. Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens bietet heute die Indikatorverdünnungsmethode bei stoßförmiger Injektion die meisten Vorteile gegenüber anderen möglichen Verfahren.

Auf die Genauigkeit der Ergebnisse bei der Indikatorverdünnung hat das angewandte Auswertungs- oder Berechnungsverfahren (Bestimmung einer idealisierten Fläche unter der Verdünnungskurve) einen oft unterschätzten Einfluß.

In 5 Hundeversuchen wurden 218 Verdünnungskurven mit dem Swan-Ganz-Katheter nach der Thermodilutionsmethode und 50 Verdünnungskurven mit dem Fiberoptik-Katheter (modifizierter Swan-Ganz-Katheter) aufgenommen mit dem Ziel, verschiedene Berechnungsverfahren untereinander bei unterschiedlichen Bedingungen vergleichen zu können. Die Katheter waren jeweils an Geräte angeschlossen, die einen Ausgang zur Kurvenaufzeichnung haben (Edwards oder Schwarzer). Über diese Ausgänge wurden die Kurven in einen größeren Digital-Computer (Siemens 404/3) eingegeben, der nach verschiedenen Methoden Herzzeitvolumina berechnete, die untereinander (intern) und mit den von den obengenannten Geräten angezeigten Werten (extern) verglichen werden konnten. Eine weitere Vergleichsmethode war das EMF (elektromagnetischer Flußmesser).

Da alle Kurven und die Ergebnisse der Geräte fest gespeichert waren, konnte nach und nach eine Optimierung der Computerberechnungen erfolgen, wobei derselbe Computer nach jeder Änderung eines Berechnungsverfahrens auch eine neue statistische Auswertung durchführte (durch Korrelation aller Berechnungsverfahren und deren Referenzen).

Die Unterschiede der Ergebnisse der einzelnen Verfahren waren zum Teil recht beträchtlich. Beim Vergleich der internen Ergebnisse aller 268 Kurven betrug der Korrelationskoeffizient maximal 98,4% und die Abweichung von der Regressionsgeraden minimal $\pm 0,47$ l/min bzw. $\pm 8,0\%$ (Bereich angegeben, in dem 68% aller Punkte liegen).

Bei fast allen Vergleichen, die unter verschiedenen Gesichtspunkten (wie Mittelwertvergleich, Streuung, direkter Proportionalität) bei Kälte- und Farbstoffverdünnung durchgeführt wurden, erwies sich das Wendepunktverfahren als das beste Berechnungsverfahren oder war ebensogut wie andere Verfahren, wenn die Bedingungen auch für diese günstig waren. Herkömmliche Verfahren wie das Integrations- und das Schwellwert- zeigen gegenüber diesem Extrapolations-Verfahren auch hinsichtlich der Streuung der Ergebnisse (bei "rauhem", gestörten Kurven) keine Vorteile. Der wesentliche Vorteil des Wendepunktverfahrens gegenüber den anderen Extrapolationsverfahren liegt dabei in seiner variablen oberen Grenze, wodurch es in der Lage ist, sich an zufällig oder systematisch bedingte unterschiedliche Verläufe von Verdünnungskurven anzupassen. Dieser und weitere Vorteile des Wendepunktverfahrens werden in einer theoretischen Fehlerabschätzung quantitativ erfaßt. Die untere Grenze von 40% des Kurvenmaximums (Ende der Kurvenauswertung beim Wendepunktverfahren) liegt normalerweise oberhalb von störenden Rezirkulations- oder lokalen Rezirkulations-Einflüssen. Darüber hinaus ist dieses Verfahren digital einfach zu realisieren und schnell rechnend.

Vor den verschiedenen internen Berechnungen erfolgte standardmäßig eine Glättung der Meßkurven nach einem einfachen Glättungsalgorithmus, nachdem sich in besonderen Untersuchungen herausgestellt hatte, daß diese Glättung die Ergebnisse meist verbessert (Erhöhung des Korrelationskoeffizienten um maximal 3%) nie aber verschlechtert.

Zur theoretischen Beurteilung und Fehlerabschätzung der einzelnen Berechnungsverfahren erwies sich die Anwendung einer mathematisch formulierten Modellvorstellung als sehr nützlich. Die in der vorliegenden Arbeit theoretisch abgeleiteten Kurven des Diffusionsmodells werden in Grenzfällen zu Exponentialkurven und zu Gauss'schen Normalverteilungen. Dazwischen liegen unterschiedlich asymmetrische Gauss'sche Verteilungen, die gut mit gemessenen Verdünnungskurven (im gesamten Kurvenverlauf) übereinstimmen.

Das gesamte Programmsystem, das unter anderem die Berechnung mit dem Wendepunktverfahren (neben anderen Verfahren) ermöglicht, steht in anwenderfreundlicher Form dem Benutzer im Deutschen Herzzentrum München zur Verfügung. Eine Implementierung für die Anwendung am Patienten im Operationssaal und Intensivstation ist vorgesehen.

17 L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Bassingthwaighe, J.B. Applications of the lagged normal
Ackerman, F.H. density curve as a model for arterial
Wood, E.H. dilution curves.
Circ. Res. 18: 398-415 (1966)
- Bassingthwaighe, J.B. Flow estimation by indicator dilution
Knopp, T.J. (bolus injection): reduction of errors
Anderson, D.U. due to time-averaged sampling during
unsteady flow.
Circ. Res. 27: 277-291 (1970)
- Becker, R. Theorie der Wärme.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1966)
- Benchimol, A. Clinical experience with the use of
Akre, P.R. computers for calculation of cardiac
Dimond, E.G. output.
Amer. J. Cardiol. 15: 213-219 (1965)
- Bronstein, I.N. Taschenbuch der Mathematik.
Semendjajew, K.A. Verlag Harri Deutsch, Zürich-Frankfurt/M.
6. Auflage (1966)
- Burke, G. Determination of cardiac output by radio-
Halko, A. isotope angiography and imageintensifier
Peskin, G. scintillation camera.
J. Nucl. Med. 12: 112-116 (1971)
- Bussman, W.D. Simultaneous determination of the stroke
Krayenbühl, H.P. volume and left ventricular residual
Rutishauser, W. fraction with the fiberoptic and thermo-
dilution method.
Cardiovasc. Res. 5: 136-140 (1971)
- Cournand, A. Catheterization of the right auricle
Ranges, H.A. in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 46: 462-466
(1941)
- Dalby, L. A comparison of computer and planimetry
McDonald, R. cardiac output determination.
Sloman, G. Med. J. Aust. 1: 1255-1257 (1967)
- Feigenbaum, H. Use of ultrasound to measure left ven-
Zaky, A. tricular stroke volume.
Nasser, W.K. Circulation 35: 1092 (1967)
- Fegler, G. Measurement of cardiac output in anesthe-
tized animals by a thermodilution method.
Quart. J. Exp. Physiol. 39: 153-164 (1954)

- Fick, A. Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.
S.-B. phys.-med. ges. Würzburg
XIV Sitzung, S.16 (1870)
- Fox, I.J. A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variation in blood oxygen saturation.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 32: 478-484 (1957)
- Gaede, K.W. Ingenieur-Statistik.
R. Oldenburg Verlag, München-Wien,
2. Auflage, S.229-244 (1968)
- Ganz, W. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man.
Donoso, R. Amer. J. Cardiol. 27: 392-396 (1971)
Marcus, H.S.
Forrester, J.S.
Swan, H.J.C.
- Ganz, W. Measurement of blood flow by thermo-dilution.
Swan, H.J.C. Am. J. Cardiol. 29: 241 (1972)
- Gauer, O.H. Physiologie des Menschen, Band 3 Herz
Kramer, K. und Kreislauf.
Jung, R. Urban u. Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien, 1. Auflage: 289-298 (1972)
- Gerthsen, C. Lehrbuch der Physik.
Kneser, H.O. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 8. Auflage: 125-143 (1964)
- Glassman, E. Comparison of cardiac output calculation
Baliff, R. by manual and analogue computer methods.
Herrera, C. Cardiovasc. Res. 1: 287-290 (1967)
- González-Fernández, J.M. Theorie of the measurement of the dispersion of an indicator in indicator-dilution studies.
Circ. Res. 10: 409-428 (1962)
- Gregersen, M.I. Conditions affecting the absorption
Gibson, J.G. spectra of vital dyes in plasma.
Amer. J. Physiol. 120: 494-513 (1937)
- Grollman, A. The determination of the cardiac output of man by the use of acetylene.
Amer. J. Physiol. 88: 432-445 (1929)

- Hagl, S. Die Eichung elektromagnetischer Strömungsmesser. Dissertation, München (1970)
- Hamilton, W.F.
Moore, J.W.
Kinsman, J.M.
Spurling, R.G. Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. Amer. J. Physiol. 84: 338-344 (1928)
- Hamilton, W.F.
Moore, J.W.
Kinsman, J.M.
Spurling, R.G. Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. Amer. J. Physiol. 99: 534-551 (1932)
- Hamilton, W.F.
Riley, R.L.
Attyah, A.M.
Cournand, A.
Fowell, D.M.
Himmelstein, A.
Noble, R.P.
Remington, J.W.
Richards, D.W.
Wheeler, N.C.
Witham, A.C. Comparison of the Fick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. Amer. J. Physiol. 153: 309-321 (1948)
- Harris, T.R.
Newman, E.V. An analysis of mathematical models of circulatory indicator-dilution curves. J. Appl. Physiol. 28: 840-850 (1970)
- Hosie, K.F. Thermal-dilution technics. Circ. Res. 10: 491-504 (1962)
- Hugenholtz, P.G.
Gamble, W.J.
Monroe, R.G.
Polanyi, M. The use of fiberoptics in clinical cardiac catheterization. II. In vivo dye-dilution curves. Circulation 31: 344-355 (1965)
- Hugenholtz, P.G.
Wagner, H.R.
Gamble, W.J.
Polanyi, M. Direct read-out of cardiac output by means of the fiberoptic indicator dilution method. Amer. Heart J. 77: 178-186 (1969)
- James, G.W.
Paul, M.H.
Wessel, H.V. Thermal dilution: Instrumentation with thermistors. J. Appl. Physiol. 20: 547-552 (1965)
- Karlsson, H.
Rosenhamer, G.J.
Wigertz, O. One stage digital correction of distorted dye-dilution curves. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27: 287-291 (1971)

- Kinsman, J.M.
Moore, J.W.
Hamilton, W.F.
Studies on the circulation. I. Injection method: physical and mathematical considerations.
Amer. J. Physiol. 89: 322-330 (1929)
- Kolin, A.
An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurements.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35: 53 (1936)
- Kramer, K.
Lochner, W.
Wetterer, E.
Methods of measuring blood flow.
Handbook of Physiologie, Sect. 2: Circulation II: 1277 (1963)
- Leighton, R.F.
Czekajewski, J.
Use of a new cardiac output computer for human hemodynamic studies.
J. Appl. Physiol. 30: 914-916 (1971)
- Luethy, E.
Rutishauser, W.
Die Thermodilutionsmethode.
Cardiologica 38: 183 (1961),
Ärztl. Forschung 10: 448 (1961)
- Meier, P.
Zierler, K.L.
On the theorie of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume.
J. Appl. Physiol. 6: 731-744 (1954)
- Meisner, H.
Glanert, S.
Steckmeier, B.
Gams, E.
Hagl, S.
Heimisch, W.
Sebening, F.
Messmer, K.
Indicator loss during injection in the thermodilution system.
Res. Exp. Med. 159: 183 (1973)
- Meisner, H.
Hagl, S.
Heimisch, W.
Mayr, N.
Mendler, N.
Struck, E.
Walther, V.
Sebening, F.
Evaluation of the thermodilution method for measurement of cardiac output after open-heart surgery.
The Annals of Thorac. Surg. Vol. 18, No. 5 (1974)
- Mook, G.A.
Osypka, P.
Sturm, R.E.
Wood, E.H.
Fiberoptic reflection photometry on blood.
Cardiovasc. Res. 2: 199-209 (1968)
- Mook, G.A.
Knop, N.
Landsman, M.L.J.
Further developments in fiberoptic reflection oximetry and densitometry.
Pflügers Arch., 328: 253 (1971)

- Newman, E.V.
Merrell, M.
Genecin, A.
Monge, C.
Milnor, W.R.
McKeever, W.P.
- The dye dilution method for describing the central circulation: An analysis of factors shaping the time-concentration curves.
Circulation 4: 735-746 (1951)
- Ogston, A.G.
- Diffusion. Physical Techniques in Biol. Res. Vol. II, Academic Press Inc. Publ. New York (1956)
- Rohrer, F.
- Volumenbestimmung in Körperhöhlen und Organen auf orthodiagraphischem Wege. Fortschr. Röntgenstr. 24: 285 (1916/17)
- Rushmer, R.F.
Franklin, D.I.
Baker, D.W.
- Pulsed ultrasonic transit time flow-meter
IRE Transact. Biomed. Electronics, RME-9: 44 (1962)
- Ryan, T.C.
Williams, I.H.
Abelmann, W.H.
- Influence of injection site upon observed flow relationship between right and left ventricle.
Circulation 24: 1028 (1961)
- Scheu, H.
Sager, O.
Veragut, U.
- Eine neue Methode zur intravaskulären Messung von Strömungsgeschwindigkeiten. Klin. Wschr. 43: 608 (1965)
- Schlossmacher, E.J.
Weinstein, H.
Lochaya, S.
Schaffer, A.B.
- Perfect mixers in series model for fitting venoarterial indicator-dilution curves. J. Appl. Physiol. 22: 327-332 (1967)
- Sheppard, C.W.
- Stochastic models for the tracer experiments in circulation: parallel random walks.
J. Theor. Biol. 2: 33-47 (1962)
- Sinclair, J.D.
Sutterer, W.F.
Fox, I.J.
Wood, E.H.
- Apparent dye-dilution curves produced by injection of transparent solutions. J. Appl. Physiol. 16: 669-673 (1961)
- Sinclair, S.
Duff, J.H.
McLean, L.D.
- Use of a computer for calculating cardiac output.
Surgery 57: 414-418 (1965)

- Singh, R.
Ranieri, A.J.
Vest, H.R.
Bowers, D.L.
Dammann, J.F.
- Simultaneous determinations of cardiac output by thermal dilution, fiberoptic and dye-dilution methods.
Amer. J. Cardiol. 25: 579-587 (1970)
- Slama, H.
Piiper, J.
- Direkt-anzeigendes Rechengerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Injektionsmethode.
Ztschr. Kreislaufforsch. 53: 322 (1963)
- Steckmeier, B.
- Experimentelle Untersuchungen zur Stromvolumenmessung im Modell und am Tier mit der Kälteverdünnungsmethode.
Dissertation, München (1973)
- Stephenson, J.L.
- Theory of measurement of blood flow by the dilution of an indicator.
Bull. Math. Biophys. 10: 117-121 (1948)
- Stewart, G.N.
- Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it.
J. Physiol. 15: 1-89 (1894)
- Stewart, G.N.
- The measurement of the output of the heart.
Science 5: 137 (1897)
- Stewart, G.N.
- The output of the heart in dogs.
Amer. J. Physiol. 57: 27-50 (1921)
- Stow, R.W.
Hetzel, P.S.
- An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings.
J. Appl. Physiol. 7: 161-167 (1954)
- Swan, H.J.C.
Ganz, W.
Forrester, J.
Marcus, H.
Diamond, G.
Chonette, D.
- Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter.
New Eng. J. Med. 283: 447-451 (1970)
- Swan, H.J.C.
Ganz, W.
Ostlund, J.
- Balloon flotation catheters in the measurement of intracardiac pressure and cardiac output in the critically ill.
The 2nd Internat. Confer. on "The place of the digital computers in the intensive care unit"
Rotterdam, September, p.47 (1972)

- Taylor, J.B.
Lown, B.
Polanyi, M. In vivo monitoring with a fiberoptic catheter.
J.A.M.A. 221: 667-673 (1972)
- Taylor, S.H.
Thorp, J.M. Properties and biological behavior of Coomassie blue
Brit. Heart J. 21: 492-496 (1959)
- Taylor, S.H.
McDonald, H.R.
Robinson, M.C.
Sapru, R.P. Computers in cardiovascular investigation.
Brit. Heart J. 29: 352-366 (1967)
- Thompson, H.K.
Starmer, C.F.
Whallen, R.E.
McIntosh, H.D. Indicator transit time considered as a gamma variate.
Circ. Res. 14: 502-515 (1964)
- Ueda, H.
Sasaki, Y.
Iio, M.
Kaihara, S.
Machida, K.
Ito, I.
Takayanagi, S.
Kabayashi, T.
Sugita, T. Catheter semiconductor radiation detector for continuous measurement of cardiac output.
J. Nucl. Med. 10: 502-515 (1969)
- Wagner, H.R.
Gamble, W.J.
Albers, W.H.
Hugenholtz, P.G. Fiberoptic dye dilution method for measurement of cardiac output.
Circulation 37: 694-708 (1968)
- Wetterer, E. Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten Gefäß.
J. Biol. 98: 26 (1937)
- Wood, E.H. (ed.) Symposium on use of indicator-dilution technics in the study of the circulation.
In E.H. Wood (ed.)
American Heart Association, Inc.,
New York, p. 377-581 (1962)
- Zierler, K.L. Circulation times and the theory of indicator-dilution methods for determining blood flow and volume.
In Handbook of Physiology, Vol. 1,
American Physiological Society,
Washington D.C., p. 585-615 (1962a)
- Zierler, K.L. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume.
Circ. Res. 10: 393-407 (1962b)

18 Anhang

18.1 Ergänzungen zur Statistik

Prinzip der numerischen Statistik: Vorgegeben sind n Punktepaare x_i und y_i mit $1 \leq i \leq n$. Aus diesen Paaren berechnet der Computer die (absolute) Regressionsgerade, die durch Y_0 und B gegeben ist und der sich die Werte X , Y , K und S zuordnen lassen. Analog ist die relative Regressionsgerade durch Y_{OR} und BR gegeben und hat die zugeordneten Werte XR , YR , KR und SR . Aus der Geraden $x=y$ werden als absoluter und relativer Fehler SXY und $SXYR$ abgeleitet. $YSTREU$ ist ein Maß für die mittlere Differenz (relativiert) jeweils zeitlich aufeinanderfolgender y_i -Werte (Ähnlichkeit mit dem mathematischen Begriff Stetigkeit).

Abkürzungen: Die Buchstabenverschlüsselungen sind dieselben, die auch der Computer auf dem Bedienungsblattschreiber ausdrückt.

X	arithmetischer Mittelwert aller x_i
Y	arithmetischer Mittelwert aller y_i
XR	relativer Mittelwert aller x_i
YR	relativer Mittelwert aller y_i
SX	Standard-Abweichung aller x_i = Fehler gegenüber X
SY	Standard-Abweichung aller y_i = Fehler gegenüber Y
K	Korrelationskoeffizient (absolut)
Y_0	$y(x=0)$ der (absoluten) Regressionsgeraden
B	Steigung der (absoluten) Regressionsgeraden
Y_{OR}	$y(x=0)$ der relativen Regressionsgeraden
BR	Steigung der relativen Regressionsgeraden
KR	relativer Korrelationskoeffizient
S	σ = Fehler gegenüber (abs.) Regressionsgeraden (S^2 =Streuung)
SXY	Fehler gegenüber der Identitätsgeraden $x=y$
SR	relativer Fehler gegenüber relativer Regressionsgeraden
$SXYR$	relativer Fehler gegenüber Identitätsgeraden $x=y$
$YSTREU$	Streuungsindex für den Verlauf von y_i (Kurvenrauhigkeit)
Fehler	'Fehler' sei gleichbedeutend mit mittlerem quadratischen Fehler oder mit Standard-Abweichung.

Formeln für die Berechnung der Statistik:

$$X = \frac{\sum x_i}{n} \quad Y = \frac{\sum y_i}{n} \quad XR = \frac{\sum (\frac{1}{x_i})^2 \cdot x_i}{\sum (\frac{1}{x_i})^2} \quad YR = \frac{\sum (\frac{1}{y_i})^2 \cdot y_i}{\sum (\frac{1}{y_i})^2}$$

$$SX = \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n} - X^2} \quad SY = \sqrt{\frac{\sum y_i^2}{n} - Y^2}$$

$$K = \frac{\sum (x_i - X) \cdot (y_i - Y)}{\sqrt{\sum (x_i - X)^2 \cdot \sum (y_i - Y)^2}} = \frac{(\sum x_i \cdot y_i) : n - X \cdot Y}{\sqrt{(\frac{\sum x_i^2}{n} - X^2) \cdot (\frac{\sum y_i^2}{n} - Y^2)}}$$

$$KR = \frac{\sum (x_i - XR) \cdot (y_i - YR)}{\sqrt{\sum (x_i - XR)^2 \cdot \sum (y_i - YR)^2}}$$

$$B = \frac{\sum (x_i - X) \cdot (y_i - Y)}{\sum (x_i - X)^2} \quad YO = Y - B \cdot X$$

$$BR = \frac{\sum (\frac{1}{x_i})^2 \cdot (x_i - XR) \cdot (y_i - YR)}{\sum (\frac{1}{x_i})^2 \cdot (x_i - XR)^2} \quad YOR = YR - BR \cdot XR$$

$$S = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum (B \cdot x_i + YO - y_i)^2}$$

$$SR = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum (\frac{1}{x_i})^2 \cdot (BR \cdot x_i + YOR - y_i)^2}$$

$$SXY = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum (y_i - x_i)^2} \quad SXYR = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum (\frac{1}{x_i})^2 \cdot (y_i - x_i)^2}$$

$$YSTREU = \sqrt{\frac{1}{n^2 \cdot Y^2} \cdot \sum (y_i - y_{i-1})^2}$$

18.2 Systematische Fehler der Berechnungsverfahren

Abschätzung des Rezirkulationsfehlers beim Integrationsverfahren:

Die Rezirkulation bewirkt, selbst wenn sie sehr klein ist, eine Verkleinerung des berechneten Herzzeitvolumens bei großen Integrationszeiten. Der Minimalfehler bei 25 Sekunden Integrationszeit, Injektion von 10 Milliliter physiologischer Kochsalzlösung mit Zimmertemperatur (Temperaturdifferenz gleich 17 Grad Celsius), und einer für den Hund geschätzten Körperflüssigkeit von 20 Litern soll abgeschätzt werden. Aus dem Gesetz der spezifischen Wärme folgt:

$$T_{B1} - T_{BO} = \frac{m_I}{m_B} \cdot (T_I - T_{BO}).$$

Dabei sei T_{BO} die Anfangs- und T_{B1} die Endtemperatur des Blutes, T_I die Anfangstemperatur des Indikators und m_I beziehungsweise m_B das Indikator- beziehungsweise das Blutvolumen. Daraus errechnet sich die Abkühlung des Hundes von 0,0085 Grad Celsius. Die unterschiedliche Dichte und spezifische Wärme wird ebenso wie der Indikatorverlust bei dieser Abschätzung vernachlässigt. Die Umkehrung der Herzzeitvolumenformel aus Abschnitt 2 mit derselben Vernachlässigung liefert die Fläche (Produkt aus Temperatur und Zeit), zu der die Abkühlung des Hundes in Beziehung zu setzen ist

$$F = \frac{(T_I - T_{BO}) \cdot m_I}{\text{Herzzeitvolumen}}.$$

Diese Fläche errechnet sich bei einem Herzzeitvolumen von 10 Litern pro Minute zu 1,02 und bei 5 Litern pro Minute zu 2,04 Grad Celsius mal Sekunde. Nun läßt sich der relative Fehler der Integrationsmethode bei Vernachlässigung der Rezirkulation berechnen und in einer Tabelle darstellen (Tabelle 6.1).

HZV (l/min)	t_{int} (sec)	T_{Fehl} (°C)	t_{Fehl} (sec)	F_{Fehl} (°C . sec)	F (°C . sec)	relativer Fehler des HZV
5	25	0,0085	10	0,085	2,04	-4,17%
10	25	0,0085	16	0,136	1,02	-13,3%

Tab. 6.1 Abschätzung des relativen Fehlers der Integrationsmethode infolge Rezirkulation

Darin bedeuten die Abkürzungen: HZV= Herzzeitvolumen, t_{int} = Integrationszeit, T_{Fehl} = Temperaturfehler (durch Rezirkulation), t_{Fehl} = Dauer der Mitintegration von T_{Fehl} , F_{Fehl} = resultierender absoluter Flächenfehler, F= ideale Integrationsfläche ohne Rezirkulation.

Abschätzung des systematischen Fehlers auf Grund des Diffusionsmodells:

In Abschnitt 4.4 wurde eine bestimmte Modellkurve untersucht und gezeigt, daß der Flächenfehler bei der Extrapolation immer positiv ist und unabhängig ist von der Lage des Extrapolationspunktes (Angabe in Prozent des Kurvenabfalls, s. Tab. 4.1). Hat man wie beim Wendepunkt- und beim 55%-Verfahren keinen Punkt, sondern einen Bereich, von dem aus extrapoliert wird, so muß die Zeitkonstante T der angenäherten Exponentialfunktion größer sein als die bei punktförmiger Extrapolation an der unteren Grenze. Deshalb muß der Flächenfehler größer als +3,5% und +6,7% sein. Die vernachlässigte Fläche beim Schwellwertverfahren läßt sich mit Hilfe des Ansatzes $c \cdot T / F$ abschätzen. Nach Einsetzen der entsprechenden Werte aus Abschnitt 4.4 ergibt sich 4,2%. Die Abschätzung des Flächenfehlers für das 67%-Verfahren ergibt sich aus $(k_{67} - 1,72) / 1,72$. Mit den Werten für k_{67} aus Tabelle 13.2 folgt bei kleinen, mittleren und großen HZV die Größe des relativen HZV-Fehlers als +6%, -10% und -19%.

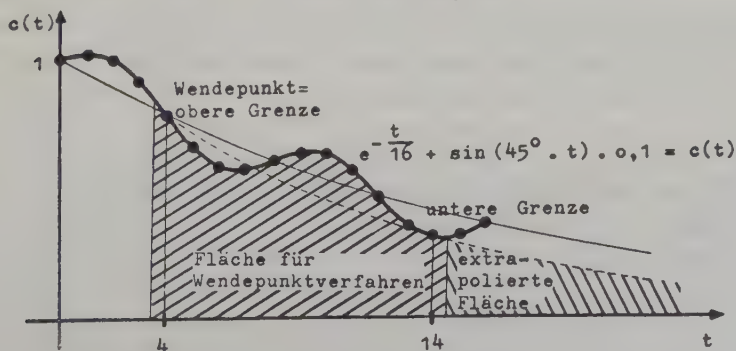
18.3 Streuungsfehler bei überlagerten Störungen der Meßkurven

Vergleich der Ergebnisse zweier Extrapolationsverfahren bei einer sinusförmig gestörten Exponentialfunktion

Die Kurvenform (s. untere Skizze) hat im Prinzip Ähnlichkeit mit experimentell gewonnenen Indikatorverdünnungskurven (vgl. Abb. 13.1 C). Zum besseren Verständnis wurde sie mathematisch idealisiert. Das Integral unter der sinusförmig gestörten Kurve bis unendlich ist mit dem unter der Exponentialkurve (in Skizze dünn eingezeichnet) identisch.

Die Algorithmen des Wendepunkt- und des 55%-Extrapolationsverfahrens sollen hier verglichen werden. Dabei werden die Vorteile des Wendepunktverfahrens in zweierlei Hinsicht deutlich:

1. Das Wendepunktverfahren nimmt sich als obere Grenze automatisch einen Punkt, der auf der Exponentialkurve liegt. Dadurch wird der durch ungünstige Lage der Grenzen mögliche Fehler fast halbiert (s. Fehler durch Unregelmäßigkeiten, S.124). 2. Das Wendepunktverfahren berücksichtigt für die Extrapolation neben den Grenzen auch die Fläche des Extrapolationsbereiches. Im ungünstigsten Fall der Lage der unteren Grenze (Fehler von -24% bei $t=14$) extrapoliert das 55%-Verfahren die Fläche, die unter der gestrichelt eingezeichneten Exponentialkurve liegt (Flächenfehler von -45,2%). Zwischen $t=4$ und $t=14$ ist die Fläche unter der gestörten Kurve größer als die unter dieser Exponentialkurve. Deshalb wird beim Wendepunktverfahren auch die extrapolierte Fläche größer und der Flächenfehler kleiner (-41,3%).



Fehler durch Unregelmäßigkeiten der Meßkurve

Experimentell erhaltene Meßkurven (bei der Indikatorverdünnung) sind nicht glatt, sondern werden durch überlagerte Störgrößen (z.B. periodische Störungen wie Herzaktionen oder zufällige Störgrößen) um den Betrag dc nach oben oder unten abgelenkt. Bei reiner Integration bleiben diese Störungen wirkungslos, da die Ablenkungen nach oben und unten über lange Zeit einen Flächenfehler ergeben, der praktisch verschwindet. Dasselbe gilt für das Dreiecksverfahren. Bei allen übrigen Verfahren entsteht durch die Unregelmäßigkeiten eine Streuung des berechneten HZV, die im folgenden abgeschätzt werden soll.

Annahmen: Der fallende Schenkel der ungestörten Verdünnungskurve soll exponentiellen Charakter haben. Bei Abbruch der Integration folgt dann für die Gesamtfläche

$$F = \text{Integral} + c_2 \cdot T = \text{Integral} + F_2 ,$$

wenn c_2 der Kurvenwert an der Integrationsgrenze und T die Zeitkonstante des exponentiellen Verlaufs ist. Der Wert von F_2 soll nun um den Betrag dF_2 falsch eingeschätzt sein (infolge der Störgröße). Dann folgt für den Fehler von F

$$\frac{dF}{F} = \frac{dF_2}{F_2} \cdot \frac{c_2 \cdot T}{F} = \frac{dF_2}{F_2} \cdot \frac{c_2}{c_{\max}} \cdot \frac{c_{\max} \cdot T}{F} = \frac{dF_2}{F_2} \cdot \frac{c_2}{c_{\max}} \cdot S' .$$

$c_{\max}$ sei der Maximalwert der Kurve. Der Faktor $S' = c_{\max} \cdot T / F$ hängt von der Kurvensymmetrie ab (vgl. Anwendung S.126).

Schwellwertverfahren: Die Fläche $F_2 = c_2 \cdot T$ wird bei diesem Verfahren vernachlässigt. Der Fehler dieser Fläche hängt von dem Fehler dc_2 der Kurve an der Schwelle ab:

$$dF_2 = dc_2 \cdot T .$$

Es folgt für den Gesamtflächenfehler mit $\frac{dc_2}{c_{\max}} = \frac{dc}{c_{\max}} = \text{const.}$

$$\frac{dF}{F} = \frac{dc}{c_{\max}} \cdot S' .$$

Wendepunktverfahren: Die extrapolierte Fläche wird ermittelt

als

$$F_e = \frac{c_2}{c_1 - c_2} \cdot \text{const.}$$

c_1 ist der Wert der Kurve an der oberen Grenze (Wendepunkt) und c_2 der an der unteren Grenze (40%). An jeder dieser Grenzen soll der Kurvenwert nun verfälscht sein. Im ungünstigen Fall soll für diese Fehler gelten: $-dc_1/c_{\max} = dc_2/c_{\max} = dc/c_{\max}$. Dann ergibt sich für die extrapolierte Fläche F_e der Fehler dF_e mit

$$\frac{dF_e}{F_e} = \frac{1 + c_1/c_2}{c_1 - c_2} \cdot dc,$$

oder für den Gesamtflächenfehler mit $F_e = F_2$

$$\frac{dF}{F} = \frac{c_1 + c_2}{c_1 - c_2} \cdot S' \cdot \frac{dc}{c_{\max}}.$$

Ist dagegen nur die untere Grenze verfälscht, womit im Normalfall zu rechnen ist (vgl. sinusförmig gestörte Exponentialfunktion S. 123), so reduziert sich der Flächenfehler und wird zu

$$\frac{dF}{F} = \frac{c_1}{c_1 - c_2} \cdot S' \cdot \frac{dc}{c_{\max}}.$$

55%-Extrapolationsverfahren: Für die extrapolierte Fläche gilt

$$F_e = \frac{c_2}{\ln(c_1/c_2)} \cdot \text{const.}$$

Die Grenzen c_1 und c_2 betragen bei dem 55%-Extrapolationsverfahren 75 und 55%. Der Fehler an den Grenzen soll im ungünstigsten Fall entgegengesetzt gleich sein. Dann folgt analog zum Wendepunktverfahren

$$\frac{dF}{F} = \left(\frac{1 + c_2/c_1}{\ln(c_1/c_2)} + 1 \right) \cdot S' \cdot \frac{dc}{c_{\max}}.$$

Anwendung: Der Faktor $S' = c_{\max} \cdot T/F$ kann bei größter Asymmetrie der Meßkurven 1 werden. Im folgenden soll mit $S' = 1$ die obere Fehlergrenze für den Gesamtflächenfehler dF/F (= negativer HZV-Fehler) bei allen Verfahren berechnet werden. Der Einfachheit halber wird die Störung $dc/c_{\max} = 0,01$ gesetzt.

Flächenfehler in Abhängigkeit von Lage der Grenzen							
	unabhängig von Lage	Grenzen des 55%-Verfahr. 75-55%	mögliche Grenzlage des Wendepunktverfahrens				
			50-40%	60-40%	70-40%	80-40%	90-40%
Schwellwertverfahren (beliebige Schwelle) oder 67%-Extrapolation	<u>1%</u>						
Algorithmus des 55%-Extrapolationsverfahren		<u>6,6%</u>	(praktisch nicht realisiert) (9,1% 5,1% 3,8% 3,2% 2,8%)				
Wendepunktverfahren (Störung an unterer Grenze)		(3,8%)	5%	3%	<u>2,3%</u>	2%	1,8%
Wendepunktverfahren (Störung an oberer und unterer Grenze)		(6,5%)	9%	5%	3,7%	3%	2,6%

Die oberen Fehlergrenzen, mit denen man in der Praxis rechnen muß, sind in der Tabelle unterstrichen. Beim Wendepunktverfahren können in der Praxis andere Flächenfehler auftreten, wenn der Wendepunkt zufällig an anderer Stelle liegt. Zur besseren Vergleichsmöglichkeit werden auch praktisch nicht realisierte Grenzen der beiden Extrapolationsverfahren aufgeführt (in Klammern). Auf diese Weise kann man den Einfluß der Grenzen und der Verfahren unabhängig voneinander vergleichen. Es zeigt sich, daß das Wendepunktverfahren hinsichtlich des Verfahrens und der Grenzen optimal ist. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Überlegungen liefern die Ergebnisse des Versuchs Dye IV: Die Meßkurven sind etwa sinusförmig gestört (vgl. Abb. 13.1 C). Der Abbildung 14.11 C und D sind Streuungen von $SR = 10,4\%$ bei EX55 und $3,3\%$ bei WDP (verglichen mit dem wenig streuenden Schwellwertverfahren) zu entnehmen. Das Verhältnis deckt sich mit dem Verhältnis, das hier theoretisch abgeleitet wurde: $\frac{3,3}{10,4} = 0,32$, $\frac{2,3}{6,6} = 0,35$.

Bei Herrn Prof. Dr. med. F. Sebening bedanke ich mich, weil ich diese Arbeit in seiner Klinik durchführen konnte und weil er mir dabei wertvolle Ratschläge gab. Auch in Bezug auf die Benutzung kostspieliger Geräte hat er sich stets vertrauensvoll und großzügig gezeigt.

Herrn Dr. med. N. Mandler danke ich besonders für die operativ-experimentelle Durchführung der Versuche sowie für die hilfreichen Diskussionen bei der Abfassung und für die Korrektur der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank allen anderen Mitarbeitern in der tierexperimentellen Abteilung, die bei der Durchführung der Hundeversuche mitgeholfen haben.

Die für das SIMON-System der Firma Siemens in Erlangen zuständigen Herren haben mir für die Computer Programmierung nützliche Ratschläge gegeben.

Lebenslauf

Am 25.8.45 wurde ich in Göttingen geboren. Meine Eltern sind Dr. med. Günther Habild (Kinderarztpraxis in Wülfrath/ Rhld.) und Gertrud Habild (geb. Stallwitz). Ich habe 2 jüngere Brüder. Mit meiner Frau, Elisabeth Habild (geb. Lacher), bin ich seit dem 15.5.72 verheiratet. Sie arbeitet als MTA.

Die Volksschule besuchte ich von 1951 bis 1956, daran anschließend ein humanistisches Gymnasium bis 1962 und schließlich das Naturwissenschaftliche Gymnasium Wuppertal-Vohwinkel, wo ich im März 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im April 65 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen, jedoch schon im Oktober 65 entlassen. Ab November 65 studierte ich an der Technischen Universität München Elektrotechnik und erhielt im September 70 die Diplom-Urkunde.

Vom Oktober 70 bis zum September 71 war ich danach als Entwicklungs-Ingenieur bei der Firma Standard Elektrik Lorenz in Stuttgart tätig. Während der folgenden Semesterferien arbeitete ich dann häufiger auf dem Gebiet der Programmierung ('Software') von Computern bei der Firma Siemens München.

Ab dem Oktober 71 studierte ich an der Universität München Humanmedizin und schloß im Juli 76 mit dem Staatsexamen ab.

Seit dem 1.9.76 arbeite ich im Kreiskrankenhaus Pasing als Medizinalassistent.

